

Herzchirurgische Klinik und Poliklinik
(Direktor Prof. Dr. Christian Hagl)

der Ludwig-Maximilians-Universität München

**27 Jahre kombinierte Herz-Lungentransplantation
am Klinikum Großhadern
- Eine retrospektive Datenanalyse –**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Daniel Rudolf Maximilian Franz Graetz
aus Starnberg
2015

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. René Schramm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Georg Marckmann
Priv. Doz. Dr. Hauke Winter

Mitbetreuer durch den
Promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. René Schramm

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.2015

Gewidmet

meinen Eltern

und meiner wundervollen Frau

1 Einleitung	
1.1 Geschichtliche Aspekte	07
1.2 Indikationen	09
1.3 Kontraindikationen	12
1.4 Listung und Listungsstatus	13
1.5 Technische Aspekte	16
1.5.1 Organspender-OP	16
1.5.2 Organempfänger-OP	17
1.6 Postoperative Versorgung	19
1.7 Komplikationen	21
2 Ziele der Arbeit	24
3 Patienten und Methoden	
3.1 Patienten	25
3.1.1 Parameter	25
3.1.2 Zeitpunkte der Datenerhebung	26
3.2 Organspender	27
3.3 Methode der statistischen Auswertung	27
4 Ergebnisse	
4.1 Organspender	28
4.1.1 Geschlechtsverteilung	28
4.1.2 Altersverteilung	28
4.1.3 Todesursachen	29
4.2 Organempfänger	31
4.2.1 Geschlechtsverteilung	32
4.2.2 Altersverteilung	32
4.2.3 Indikationen	34
4.2.3.1 Kongenitale Erkrankungen	35
4.2.3.2 Erworbene Erkrankungen	36
4.3 Vergleich der Organspender und -empfänger	38
4.3.1 Geschlechtsverteilung	38
4.3.2 Altersverteilung	39

4.4 Patientenüberleben	41
4.4.1 Gesamtüberleben	41
4.4.2 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	42
4.4.3 Überleben in Abhängigkeit vom Alter	44
4.4.4 Überlebensvergleich kongenitaler und erworbener Erkrankungen	46
4.5 Todesursache nach HLTx	48
4.6 Lungenfunktion nach HLTx	49
4.6.1 Best-FEV1	49
4.6.2 BOS	51
4.7 Herzfunktion nach HLTx	54
4.7.1 LV-EDD	54
4.7.2 LV-EF	55
4.7.3 Klappenvitien	57
4.8 Nierenfunktion nach HLTx	62
4.8.1 Harnstoff	62
4.8.2 Kreatinin	63
4.8.3 Glomeruläre Filtrationsrate	65
4.8.4 Dialysedauer	68
4.9 Leberfunktion nach HLTx	69
4.9.1 γ -GT	69
4.9.2 GOT	70
4.9.3 GPT	72
4.9.4 Bilirubin	74
4.9.5 Quick-Wert	76
4.10 Immunsuppression	79
4.10.1 Kortison	82
4.10.2 Medikamentenwechsel	83
4.11 Retransplantation	86

5 Diskussion	88
6 Zusammenfassung	105
7 Abkürzungen	108
8 Literaturangaben	110
9 Eidesstattliche Erklärung	117

1. Einleitung

1.1 Geschichtliche Aspekte

Der Fachbereich Transplantationschirurgie gehört im Vergleich zu anderen medizinischen Disziplinen eher zu den jüngeren und erzielte als Sparte spezieller Operationsformen seinen entscheidenden Durchbruch 1967 im Groote Schuur Hospital in Kapstadt¹. Damals führte der südafrikanische Herzchirurg Christiaan Neethling Barnard und sein Team die weltweit erste erfolgreiche und kurative Herztransplantation durch.

Am 2. September 1969 erfolgte die erste Herz-Lungen-Transplantation durch den Chirurgen Denton Cooley (Cooley et al. 1969)². Die Ergebnisse der kombinierten Herz-Lungentransplantation (HLT_x) waren zum damaligen Zeitpunkt trotz der zur Verfügung stehenden immununterdrückenden Medikamente Kortison und Azathioprin sehr ernüchternd. Die beiden transplantierten Patienten überlebten zwar den operativen Eingriff, verstarben jedoch bereits am 6. bzw. 18. postoperativen Tag auf Grund von Infektionen. Die damalige medizinische Welt erkannte schnell, dass das eigentliche Problem weniger die operative Technik, sondern vielmehr die drohende postoperative Organabstoßung war. Erst durch die bahnbrechende Entdeckung von B. A. Reitz im Jahre 1981 konnte ein langfristiger Erhalt der transplantierten Organe gewährleistet werden. An Hand von Primatenexperimenten konnte Reitz beweisen, dass Cyclosporin A durch die immunsuppressive Wirkung die Wahrscheinlichkeit einer Transplantatabstoßung von Herz und Lunge in erheblichem Maße reduzieren kann³. Kurze Zeit später gelang es Reitz erste Langzeiterfolge auf dem Gebiet der kombinierten HLT_x zu erzielen⁴. Ab diesem Zeitpunkt stiegen die Anzahl der HLT_x-Eingriffe und deren Erfolgsraten deutlich an.

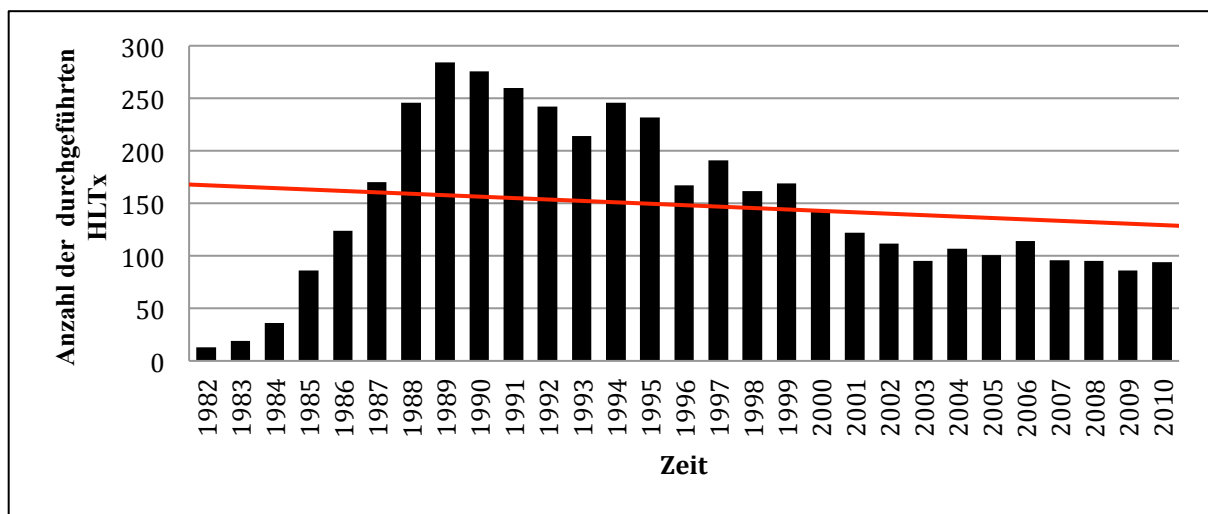
In Deutschland erfolgte die erste HLT_x 1983 in München. Am Klinikum Großhadern transplantierte Dr. Bruno Reichart einen zum damaligen Zeitpunkt 27 jährigen männlichen Patienten.

Im Laufe der nächsten Jahre etablierten sich neben dem Transplantationszentrum des Klinikums Großhadern noch weitere Zentren in anderen Krankenhäusern der BRD. Dies hatte somit auch eine innerdeutsche Zunahme der durchgeführten kombinierten HLT_x zur Folge⁵.

Trotz verbesserter Operationsqualität und verbessertem postoperativen Management durch die Gabe diverser Immunsuppressoren wie Mycophenolat Mofetil, Tacrolimus oder Prednisolon, hat sich mittlerweile die Zahl der Eingriffe wieder deutlich reduziert. Ein limitierender Faktor für diesen Negativ-Trend ist die mangelnde Organspendebereitschaft und der damit verbundenen Organmangel⁶.

Dass dies jedoch nicht nur ein Negativ-Trend innerhalb Deutschlands ist, zeigt nachfolgende Abb. 1 (siehe Seite 8) der ISHLT (The International Society for Heart & Lung Transplantation) aus dem Jahre 2012, in der seit 1982 die weltweit registrierten und durchgeführten kombinierten HLT_x graphisch erfasst wurden. Die eingefügte rote Trendlinie

zeigt eine über die Jahre hinweg leichte negative Tendenz i.S. einer Abnahme der weltweiten HLTx (Trendlinie: $y = -1,3552x + 168,64$).



Anzahl der kombinierten HLTx von 1982 bis 2010 weltweit
Abb. 1^{★ 39}

[★] bearbeitete Abbildung; Original: http://www.ishlt.org/downloadables/slides/2012/heart_lung.pptx, Folie 2

1.2 Indikationen

Den Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Transplantation der Bundesärztekammer zufolge kann eine Transplantation medizinisch indiziert sein, „*wenn Erkrankungen nicht rückbildungsfähig fortschreiten oder durch einen genetischen Defekt bedingt sind und das Leben gefährden oder die Lebensqualität hochgradig einschränken und [die Erkrankungen] durch die Transplantation erfolgreich behandelt werden können*“⁷.

Prinzipiell gilt es, unter Berücksichtigung des Zeitpunktes, die Ursachen für eine HLTx hinsichtlich ihrer Erstmanifestationen zu differenzieren. Man unterscheidet angeborene Erkrankungen von sog. erworbenen Erkrankungen, die sich erst im Laufe der Jahre entwickeln und dann klinisch manifest werden. Weiterhin gilt die Unterscheidung, in primäre und sekundäre Manifestation hinsichtlich der beiden zu transplantierenden Organe.

Bei den angeborenen Erkrankungen sind besonders komplexe Herzvitien, allen voran ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) die Hauptindikation zur HLTx. Eine sich oftmals daran anschließende sog. Eisenmenger-Reaktion mit nachfolgender Schädigung der Lunge bzw. der Lungengefäße stellte eine zusätzliche Indikation zur kombinierten HLTx dar.

Gleichermaßen kann auch primär die Lunge und sekundär das Herz betroffen sein. Mit eine der entscheidenden Indikationen zur HLTx ist beispielsweise eine terminale Lungenfibrose, die im Laufe der Zeit sekundär das Herz schädigen kann. Weitere lungenspezifische Erkrankungen, die eine HLTx induzieren können, sind u.a. in der nachfolgenden Abb. 2 aufgeführt (siehe Seite 11).

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass auch angeborene Stoffwechselstörungen, wie z.B. die Cystische Fibrose, eine HLTx-Indikation darstellen können.

Neben den oben genannten Erkrankungen gibt es auch eine Vielzahl erworbener Pathologien, die sowohl Herz, als auch Lunge betreffen können, welche dann eine nachfolgende Transplantation indizieren. Generell ist bei austherapierten Patienten die Transplantation die ultima ratio der Behandlungsmöglichkeiten.

Gleichermaßen, wie man die angeborenen Erkrankungen unterteilt, so kann man auch die erworbenen Ursachen in primär das Herz betreffende und solche, die vorrangig die Lunge betreffen, unterscheiden. Eine der häufigsten erworbenen Pathologien, die eine HLTx notwendig machen kann, stellt das Krankheitsbild des pulmonalen Hypertonus mit resultierendem cor pulmonale dar.

In Ruhe sollte der pulmonal-arterielle Druck normalerweise zwischen 21 und 24 mmHg liegen; ab einem Wert von über 25 mmHg spricht man von einem pulmonalen Hochdruck. Den pulmonalen Hypertonus kann man weiterhin an Hand der sog. Dana-Point-Klassifikation aus dem Jahre 2008 in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilen⁸. Als Krankheitsursache bzw. möglicher Auslöser wird u.a. eine vermehrte Ausschüttung von vasokonstriktiven Stoffen, wie beispielsweise Thromboxan oder Endothelin, bei gleichzeitig

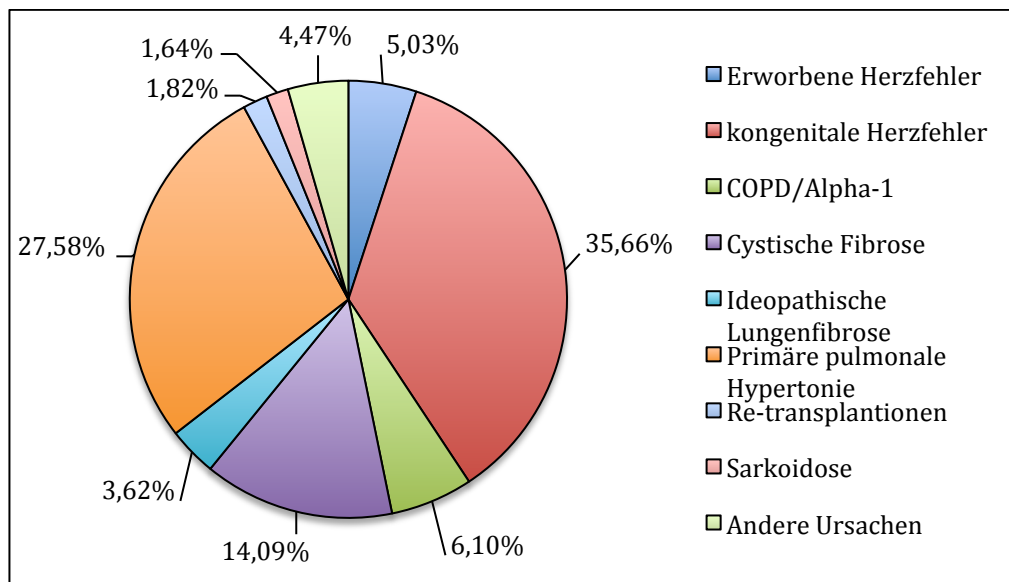
reduzierter Ausschüttung von vasodilatativen Stoffen wie Stickstoffmonoxid (NO) vermutet. Die sekundäre pulmonale Hypertonie ist dagegen die pathophysiologische Konsequenz einer anderen manifesten Grunderkrankung. Als Beispiele mögen hier obstruktive Lungenerkrankungen und/oder restriktive Ventilationsstörungen dienen.

Weitere erworbene Erkrankungen, die den Patienten letztlich transplantationspflichtig machen, sind die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, kurz COPD, sowie ein auf dem Boden eines Alpha-1-Antitrypsinmangels entwickeltes Lungenemphysem.

Seltenere erworbene Erkrankungen, die zu einer HLTx führen können, sind die Sarkoidose, die Lungenfibrose oder verschiedenen Formen der Kardiomyopathie; tendenziell nehmen diese jedoch einen eher geringeren Prozentsatz ein.

Die ISHLT® (The International Society for Heart & Lung Transplantation) brachte im Jahre 2012 eine Langzeitstudie zur kombinierten HLTx heraus⁹. In dieser Statistik wurden sämtliche - sofern gemeldet und registriert - kombinierten HLTx im Zeitraum von 1982 bis 2010 festgehalten. In der nachfolgenden Abb. 3 (siehe Seite 11) wird die prozentuale Verteilung der verschiedenen Diagnosen aufgezeigt, die letztendlich zu einer kombinierten Transplantation von Herz und Lunge geführt haben.

Zusätzlich ist anzumerken, dass sich die in den Abb. 2 und Abb. 3 genannten Diagnosen lediglich auf bereits erwachsene Organempfänger beziehen; Kinder werden in dieser Statistik nicht berücksichtigt. Das bedeutet folglich, dass selbst Patienten, die auf Grund eines diagnostizierten kongenitalen Herzfehlers transplantationspflichtig wurde, zum Zeitpunkt der Organtransplantation durchaus schon erwachsen gewesen sein könnten. Weiterhin ist anzumerken, dass in den beiden nachfolgenden Abb. 2 und Abb. 3 (siehe Seite 11) lediglich die Primärindikationen aufgelistet werden.



Primärindikationen bei kombinierter HLTx

Abb. 2 ³⁹ ★

Eine etwas genauere Untergliederung der oben aufgeführten Primärindikationen bei kombinierter HLTx zeigt nachfolgende, ebenfalls von der ISHLT herausgebrachte Übersicht.

Laut dieser Statistik sind weltweit mehr als ein Drittel aller Primärdiagnosen die zu einer kombinierten HLTx führen, kongenitale, also angeborene Herzerkrankungen. Die erworbenen Herzerkrankungen nehmen dieser Statistik zufolge mit gerade einmal 5% eine deutlich untergeordnete Stellung ein. Der prozentual größte Anteil der Indikationen betrifft primär die Lunge (Abb. 3).

Diagnose	N (%)
Kongenitale Herzerkrankungen	1.134 (35,7%)
Primäre pulmonale Hypertonie	877 (27,6%)
Cystische Fibrose	448 (14,1%)
Erworbene Herzfehler	160 (5,0%)
COPD/ Lungenemphysem	133 (4,2%)
Ideopathische Lungenfibrose	115 (3,6%)
Alpha-1-Antitrypsinmangel	61 (1,9%)
Sarkoidose	52 (1,6%)
Re-Transplantation (kein BOS)	36 (1,1%)
Bronchiektasie	30 (0,9%)
BOS (keine Re-Transplantation)	24 (0,8%)
Re-Transplantation: BOS	22 (0,7%)
Andere Ursachen	88 (2,8%)

Primärindikationen bei kombinierter HLTx

Abb. 3 ³⁹ ★★

★ bearbeitete Abbildung; Original: http://www.isHLT.org/downloadables/slides/2012/heart_lung.pptx, Folie 7

★★ bearbeitete Abbildung; Original: http://www.isHLT.org/downloadables/slides/2012/heart_lung.pptx, Folie 8

Festzuhalten ist weiterhin der deutliche negative Effekt eines pulmonalen Hochdruck (bzw. pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH)), welcher weltweit gesehen für 27,6% aller kombinierten HLTx verantwortlich zu sein scheint. Bezüglich der genetisch bedingten Stoffwechselstörung sei an dieser Stelle besonders die Mukoviszidose erwähnt, die mit ca. 14% eine HLTx zur Folge hat. Weltweit gesehen ist demnach bei mehr als 40 % aller kombinierten HLTx die Primärursache auf einen pulmonalen Hochdruck oder auf die Stoffwechselerkrankung Mukoviszidose zurückzuführen.

Im Laufe der Zeit hat sich jedoch die Indikationsstellung zur HLTx etwas geändert. Beispielsweise werden Patienten mit PPH bzw. PAH in einigen Transplantationszentren eher einer Doppellungentransplantation (DLTx) zugeführt.

1.3 Kontraindikationen

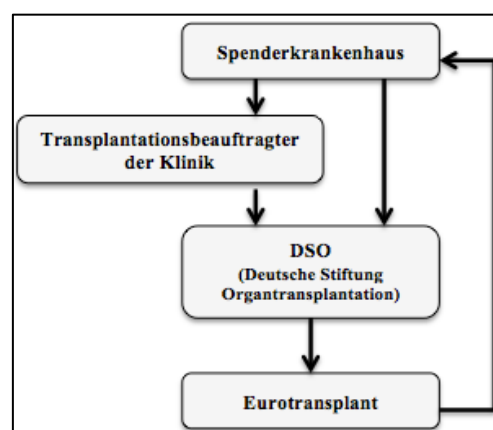
Wie bei nahezu jedem anderen operativen Eingriff spielt der aktuelle Immunstatus eine wichtige und entscheidende Rolle. Auf Grund der Tatsache, dass der Patient nach erfolgreicher Transplantation lebenslang immunsupprimiert werden muss, besteht daher die erhebliche Gefahr der Verschlechterung der zuvor womöglich schon angegriffenen Immunsituation. Ebenso wie die bereits erwähnte Infektionssituation können auch *„nicht kurativ behandelte bösartige Erkrankungen, soweit sie nicht Grund für die Transplantation sind“*⁹, einen Ausschluss von der Operation bedeuten. Weiterhin stehen auch Bindegewbserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium, sowie eine stark eingeschränkte bzw. gestörte Leber- und/oder Nierenfunktion und Stoffwechselerkrankungen wie beispielsweise ein Diabetes mellitus mit konsekutiver Endorganschädigung ebenfalls einer HLTx im Wege⁴.

Eine mögliche Transplantation kann letzten Endes auch auf Grund „sekundär medizinischer Faktoren“ kontraindiziert sein. Neben dem operativen Können seitens der Chirurgen, wird der Langzeitverlauf der Transplantation maßgeblich auch durch die Compliance des Patienten mitbestimmt. Die Compliance beinhaltet beispielsweise die kontinuierliche und meist auch lebenslange Einnahme immunsuppressiven Medikamenten, ein regelmäßiges Wahrnehmen von sowohl präoperativen, als auch postoperativen Kontrolluntersuchungen, sowie ein gewisses gesundheitliches Verhalten, beispielsweise i.S. einer Nikotinkarenz etc.

1.4 Listung und Listungsstatus

Alle Transplantationspatienten aus Deutschland, Österreich, Slowenien, sowie den Beneluxstaat werden bei der Organisation Eurotransplant® gemeldet und registriert. Eurotransplant®, deren Sitz sich in Leiden (Niederlanden) befindet, nimmt dabei eine entscheidende Rolle in der Organisation und Verteilung der jeweiligen Spenderorgane ein. Bei Registrierung müssen Daten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Blutgruppe, mögliche HLA-Typisierung, Transplantationsindikation und Dringlichkeitsstufe des Eingriffs erhoben und übermittelt werden.

Verstirbt ein potentieller Organspender, so informiert das Spenderkrankenhaus unter der Voraussetzung einer abgeschlossenen und gesicherten Hirntoddiagnostik und einer Patienteneinwilligung entweder direkt die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) oder einen klinikinternen Transplantationsbeauftragten, der sich seinerseits mit der DSO in Verbindung setzt. Die DSO wiederum überprüft nochmals sowohl die übermittelten Daten der Hirntoddiagnostik, als auch die Einwilligung des verstorbenen Patienten zur Organentnahme. Bestehen diesbezüglich seitens der DSO keinerlei Einwände, wird der verstorbene Patient verschiedenen medizinischen Untersuchungen wie beispielsweise Lungenfunktionstests, Bronchioskopie, Blutuntersuchung, Blutgasanalyse, Röntgenthorax, Elektrokardiogram etc. unterzogen. Im Anschluss daran werden alle erhobenen Daten an Eurotransplant® übermittelt, um den passenden Organempfänger zu finden. Auswahlkriterien hierfür sind v.a. die sog. AB0-Kompatibilität und die Dringlichkeitsstufe des möglichen Organempfängers. Wurde ein passender Organempfänger gefunden, wird sowohl das entsprechende Transplantationszentrum, als auch das Organspendekrankenhaus informiert. In Zusammenarbeit der DSO mit den entsprechenden Transplantationszentren werden die jeweilige Organentnahme und der Organtransport organisiert (Abb. 4).



Flussdiagramm: Organspendeablauf

Abb. 4

Prinzipiell „richtet sich der Grad der Dringlichkeit nach dem gesundheitlichen Schaden“¹⁰ des Patienten. Je gravierender und lebensbedrohlicher der präoperative

gesundheitliche Zustand des Patienten ist, desto höher wird er gelistet und eher bei der Organvergabe ausgewählt.

Kinder und Jugendliche, also solche Patienten, deren Entwicklung noch nicht abgeschlossen ist, werden im Zuge der Organvermittlung besonders berücksichtigt, da eine ausbleibende Transplantation durchaus Entwicklungsverzögerungen bis hin zu folgenschweren Entwicklungsstörungen nach sich ziehen können.

Bei der Einstufung bzgl. der Notwendigkeit einer Organtransplantation ordnet man die potentiellen Organempfänger in Abhängigkeit ihrer Dringlichkeit verschiedenen Gruppen zu. Insgesamt gibt es vier verschiedene Kategorisierungen bzw. Stufen (T, U, HU, NT).

Die niedrigste Stufe wird mit „T“ bezeichnet. Dies bedeutet, eine Transplantation ist prinzipiell möglich und auch nötig, aber es besteht aus medizinischer Sicht noch kein absoluter Handlungs- bzw. Transplantationszwang. Die Dringlichkeit „T“ hat somit eher elektiven Charakter, da eine lebensbedrohliche gesundheitliche Verschlechterung (noch) nicht vorliegt. Somit erfüllt der Patient entsprechende Kriterien, die ihn als potentiellen Organempfänger berechtigt, nicht jedoch diejenigen Kriterien für eine hohe Dringlichkeitsstufe.

Wird zu der medizinischen Transplantationsindikation noch ein gravierend schlechter Gesundheitszustand i.S. eines lebensbedrohlichen terminalen Herz-, Lungen- oder gar kombiniertes Herz- und Lungenversagens diagnostiziert, bekommt der potentielle Organempfänger den sog. „U-Status“ zugesprochen. „U-Status“ bedeutet in diesem Falle, „urgency“ i.S. von engl. „dringlich“ oder „eilig“; es ist die zweite von vier möglichen Listungsstufen.

Die höchste Listungs- bzw. Dringlichkeitsstufe, die vergeben werden kann, wird als „HU-Status“ (high urgency i.S. = „sehr eilig“) bezeichnet. Die kardiale Situation des Patienten betreffend erfolgt eine HU-Listung nur dann, wenn sich, trotz Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen, der gesundheitliche Zustand des Patienten weiterhin drastisch verschlechtert. In der Regel befindet sich dieser potentielle Organempfänger in diesem Zustand bereits auf einer Intensivstation. Obwohl hoch dosierte Katecholamine, sowie Phosphodiesterase-Hemmer eingesetzt werden, kann in einem solchen Fall der gesundheitliche Zustand des Patienten nicht mehr kompensiert werden; es zeichnet sich bereits ein beginnendes Organversagen ab. Bei der Implantation von kardialen Unterstützungssystemen, wie beispielsweise einem Herzschrittmacher, werden Patienten nur dann als high urgency gelistet, wenn es *„im weiteren Verlauf zu einer methodenbedingten akut lebensbedrohlichen Komplikation kommt“*¹¹.

Patienten werden auch dann als HU gelistet, wenn der potentielle Organempfänger bereits künstlich beatmet werden muss oder eine extrakorporale Beatmung, trotz optimaler intensivmedizinischer Therapie, nicht mehr abzuwenden ist.

Ob nun der Patient als U oder HU gelistet wird, entscheidet letzten Endes eine sog. Auditgruppe. Dies ist ein Expertengremium, i. d. R. bestehend aus meist drei unabhängigen Ärzten, die jeweils separat den entsprechenden Leistungsantrag bzw. die Dringlichkeitsstufe zeitnah bewerten. Innerhalb der jeweiligen Dringlichkeitsstufen erfolgt das Ranking anhand der Wartezeit.

Neben den drei oben bereits genannten Dringlichkeitsstufen (T, U und HU), gibt es eine weitere, die mit „NT“ bezeichnet wird.

Im Gegensatz zu diesen oben beschriebenen Stufen T, U und HU, in der eine Transplantation möglich, aber teilweise noch nicht unmittelbar nötig ist, bedeutet die Kategorie „NT“ „nicht transplantabel“, d.h. es liegen aus medizinischer Sicht entscheidende Gründe vor, die eine operative Intervention unmöglich machen oder sie als zu risikobehaftet erscheinen lassen (vgl. hierzu 1.3 „Kontraindikationen“; siehe Seite 12).

1.5 Technische Aspekte

Eine Organtransplantation ist stets eine sehr aufwändige medizinische Intervention. Ein solcher Eingriff ist nicht nur von einer intensiven präoperativen Organisation geprägt, sondern zusätzlich auch von einem erhöhten Zeit- und Personalaufwand gekennzeichnet.

1.5.1 Organspende-OP

Bei der operativen Entnahme des entsprechenden Organpaketes sollte der Eingriff so schonend wie möglich, gleichzeitig aber auch im Rahmen der entsprechenden zu tolerierenden Ischämiezeit erfolgen. Verständlicher Weise ist eine lange Anoxie für die jeweiligen Organe äußerst schädlich.

Wenn möglich, so wird bei der HLTx versucht, beide Organe vom selben Spender en-block zu entnehmen. Das Spenderherz und die Spenderlunge werden dabei simultan präpariert.

Nachdem mit Hilfe eines Schnelltests eine erneute Überprüfung der Blutgruppe durchgeführt wurde – diverse andere sind bereits voran gegangen-, erfolgt eine Vollheparinisierung (2,5-3,0 mg Heparin/ kg KG). Zusätzlich kann intravenöse 500 µg Flolan gegeben werden. Im Anschluss erfolgt eine mediane Sternotomie; über die gleiche mediane Schnittführung wird auch das Perikard eröffnet. Nach einer visuellen Begutachtung des Herzens und der Koronargefäße, welche zusätzlich manuell untersucht und abgetastet werden müssen, werden beide Ventrikel hinsichtlich ihrer Inotropie auf eine eventuell vorhandene Pathologie untersucht.

Voraussetzung für eine gleichzeitige Entnahme der Lunge ist v.a. eine ausreichende Oxygenierung, d.h. bei einem „positive endexpiratory pressure“ (PEEP) von 5mmHg muss der SPO₂ > 300mmHg betragen, da ansonsten die Lunge durch etwaige Pathologien wie bspw. Atelektasen o.ä. bereits vorgeschädigt sein könnte. Sind auch hierbei keinerlei Auffälligkeiten zu erkennen, ist die schrittweise en-block-Explantation von Herz und Lunge vorzunehmen.

Zunächst werden zwei Tabakbeutelnähte jeweils im proximalen Bereich des Truncus pulmonalis und der Aorta ascendens vorgelegt.

Im Anschluss werden Truncus pulmonalis, Aorta ascendens, sowie die Vena cava inferior kanüliert. Die Aorta ascendens wird noch vor dem Arcus aortae abgeklemmt.

Zum Schutz des Sinusknoten werden zwei Ligaturen auf die Vena cava superior gesetzt; der Schnitt erfolgt zwischen den beiden Ligaturen. Damit die eingebrachte Pufferlösung über den Sinus coronarius ablaufen kann, wird die Vena cava inferior herznah, also kurz vor Eintritt in das Atrium dexter abgesetzt. Zusätzlich zur Durchtrennung der unteren Hohlvene wird das Atrium sinister eröffnet.

Nachfolgend werden 4.000 ml einer ca. 4°C kalte Perfusionslösung (Bretschneider et al. 1975)¹² in die kanülierten Gefäße eingebracht. Die applizierte Lösung kann nun über die bereits eröffnete untere Hohlvene retrograd abfließen.

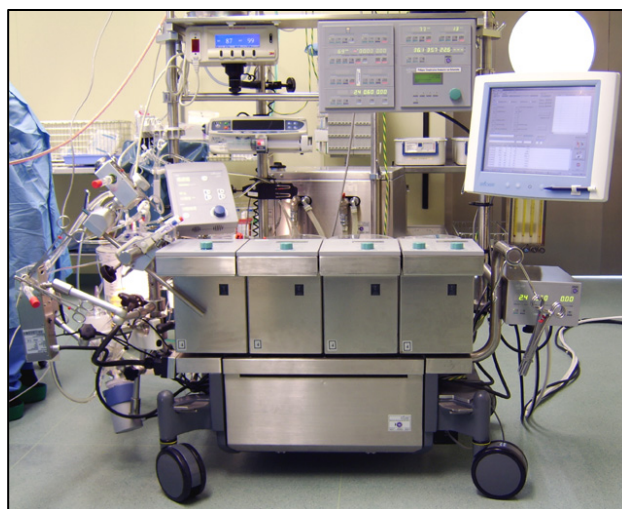
Danach erfolgt die Explantation indem die Aorta ascendens an der bereits gesetzten Klemme, also kurz unterhalb des Abgangs des Truncus brachiocephalicus absetzt wird. Das gesamte Herz-Lungenpaket wird angehoben. Es erfolgt eine Präparation des hinteren Mediastinums mit Lösung vorhandener Adhäsionen von dorsocaudal aus. Ist dies geschehen, ist der Herz-Lungen-Block lediglich über die Luftröhre mit dem Körper verbunden.

In einem letzten operativen Schritt wird die Trachea mit deutlichem Abstand zur Luftröhrenverzweigung, der sog. Carina cranialwärts abgeklemmt und durchtrennt. Abschließend werden beide Ligg. pulmonales durchtrennt und das Organpaket en-block herausgeholt.

1.5.2 Organempfänger-OP

Die Explantation der beiden geschädigten Organe des Empfängers wird in gleicher Weise wie beim Organspender durchgeführt. Der Eingriff wird in Hypothermie durchgeführt.

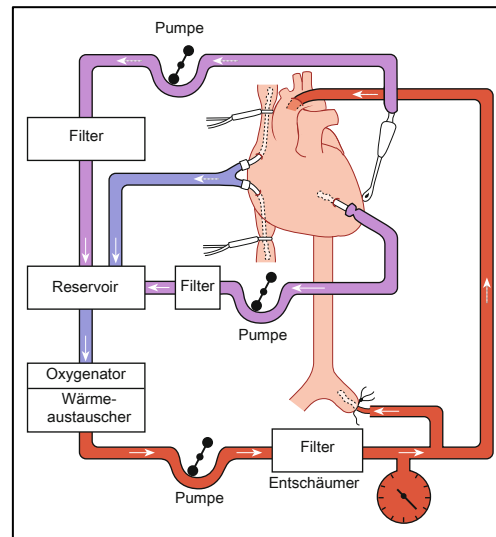
Das Sternum wird median eröffnet. Im Anschluss wird bis zum Perikard präpariert und dieses gespalten. Zum Schutz nervaler Strukturen werden die beide Nn. phrenici angezügelt und vorsichtig nach lateral verlagert. Danach wird die Vena cava superior und inferior, sowie der rechte Anteil des Aortenbogens kanüliert. Unter Zuhilfenahme der Herzlungenmaschine (HLM) erfolgt die extrakorporale Oxygenierung (Abb. 5).



Herzlungenmaschine

Abb. 5¹³

Während der extrakorporalen Zirkulation wird das Blut einem sog. Oxygenator zugeführt. Hierbei wird das venöse Blut wieder mit Sauerstoff angereichert und gleichzeitig CO₂ herausgefiltert. Somit übernimmt der Oxygenator den Gasaustausch; er ersetzt sozusagen die Funktion der Lunge (Abb. 6).



Schemaskizze HLM*
Abb. 6¹⁴

Die nachfolgenden Operationsschritte zur Entnahme des Organpaketes entsprechen dem unter Punkt 1.5.1 „Organspender-OP“ beschriebenen Procedere (s. S. 16 f.).

Für die nun folgende Implantation werden die an der Spendertrachea gesetzten Klammernreihen zuerst entfernt und anschließend wird das Herz-Lungen-Organpaket in den Thorax eingesetzt. Nach erneuter bakteriologischer Kontrolle durch eine Probenentnahme aus beiden Spenderbronchien, erfolgt die Anastomisierung der beiden Trachealstümpfe. Eine evtl. bestehende Diskrepanz zwischen den beiden Luftröhrenlumina kann entlang der Pars membranacea behoben werden.

Nach der Anastomisierung der Vena cava superior et inferior werden rechtes Spender- und Empfänger-Atrium zusammengebracht und vernäht. Ebenso anastomisiert man die beiden verbleibenden Stümpfe der Aorta. Wichtig dabei ist, auf die korrekte Länge der Aorta zu achten und diese ggf. zu korrigieren.

Nach dem Entlüften und dem anschließenden Entfernen der gesetzten Aortenklemme, kann nun mit dem Wiederaufwärmen des Patienten und der Reperfusion begonnen werden. Zur Gewährleistung der Lungenentfaltung werden Thoraxdrainagen eingebracht. Eine rasche Entwöhnung des Patienten von der HLM ist anzustreben. Danach beginnt man den Thorax schritt- bzw. schichtweise zu verschließen¹⁵.

* Mit freundlicher Genehmigung der Elsevier GmbH, Urban & Fischer

1.6 Postoperative Versorgung

Die postoperative Versorgung bezieht sich für transplantierte Patienten nicht nur auf die sich an die Operation anschließende stationäre klinische Betreuung oder den Zeitraum der Versorgung im Rahmen einer Rehabilitation, sondern beinhaltet eine lebenslange, individuelle und teils auch interdisziplinäre Betreuung und Nachsorge des Patienten¹⁶.

Neben der arteriellen Kontrolle des Blutdrucks und der Herzfrequenz wird die Atemfrequenz mittels Monitoring stetig überprüft. Regelmäßige Blutbildkontrollen zur Bestimmung der Medikamentenspiegel der substituierten Immunsuppressiva (Calcineurin-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren, DNA-Synthesehemmer, De-novo-Synthesehemmer, Glukokortikoide), Kontrolle der Leukozytenzahl und CRP (C-reaktives Protein), sprich der Infektionsparameter, der Leberparameter (γ -GT, GOT, GPT), Nierenparameter (Krea, Hst, Gesamt-Bilirubin) und des Elektrolythaushaltes sind obligat. Durch regelmäßige Blutgasanalysen wird der Säure-Base-Haushalt kontrolliert.

Gleichmaßen gilt es die zugeführte Flüssigkeit genau zu bilanzieren, da eine unvorsichtige Volumensubstitution i.S. einer Volumenüberladung sowohl im transplantierten Herz ggf. zu einer lebensgefährlichen Rechtsherzdekompensation führen, als auch ein Lungenödem triggern kann, was letztlich ebenfalls eine erhebliche Gefahr für das neue Organ und somit für den Patienten an sich darstellt.

Hat sich der gesundheitliche Zustand des Patienten soweit stabilisiert, dass keine schwerwiegenden Komplikationen zu erwarten sind, kann der Patient zunächst auf die Normalstation verlegt werden; die Extubation erfolgt in der Regel noch auf der Intensivstation¹⁷.

Apparative Untersuchungen, wie beispielsweise ein Lungenfunktionstest (Lufu) oder die Echokardiographie, dienen der organspezifischen Kontrolle der transplantierten Organe und können frühzeitig mögliche Komplikationen in der Funktionsweise der Organe detektieren. Neben den regelmäßigen Blutkontrollen und apparativen Untersuchungen wird der Patient auch für die Dauer seines stationären Aufenthaltes physiotherapeutisch und, sofern nötig, auch psychologisch begleitet und betreut.

Im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt haben die Patienten das Anrecht, an einer medizinischen Rehabilitation teilzunehmen. In der Regel dauert die Rehabilitation ca. drei Wochen. Im Rahmen dieser postoperativen Versorgung haben die Patienten die Chance, sich auf ihren individuellen Alltag vorzubereiten bzw. diesen zu trainieren und ihre ADLs (activities of daily living) womöglich neu einzuüben.

Die entsprechenden Rehabilitationsprogramme beinhalten unter anderem zahlreiche Einzel- und Gruppentherapien, deren generelles Ziel die Verbesserung des individuellen Wohlfühls bzw. der allgemeinen Gesundheit ist. Dazu stehen verschiedene Therapieformen zur Verfügung. Im Rahmen der Einzeltherapie, also im Sinne der Physiotherapie, werden beispielsweise muskuläre Dysbalancen korrigiert. Ein weiterer physiotherapeutischer

Therapieansatz sind Übungen zur Intensivierung der womöglich eingeschränkten Atemexkursion des Thorax und eine generelle Verbesserung der Ventilation.

Neben der Einzeltherapie nehmen die Patienten auch an Gymnastikgruppentherapien i.S. einer kardio-vaskulären Ausdauergruppe teil. Eine Betreuung von ärztlicher Seite mit regelmäßigen Kontrollen der Herz- und Lungenfunktion inklusive entsprechender Laborparameter und Blutbildkontrollen ist weiterhin stets gewährleistet. Eine soziale und berufliche Reintegration ist, sofern möglich, stets anzustreben.

1.7 Komplikationen

Bei der Explantation der Spenderorgane, wie auch bei der später folgenden Implantation können die jeweiligen Operationen auf Grund möglicher narbiger Verwachsungen nach diversen Voroperationen, wie beispielsweise eine Implantation eines Herzschrittmachers o.ä., erschwert sein.

Durch solche Adhäsionen ist dann meist der direkte und freie Zugang zum Mediastinum und den entsprechenden Organen erheblich verkompliziert. Wichtige und entscheidende Strukturen, wie Gefäße und/oder Nerven, können bindegewebig ummauert sein. Je schwerwiegender solche Adhäsionen sind, desto eher besteht die Gefahr, entscheidende Strukturen zu verletzen oder gar zu durchtrennen. Die Summe, die sich aus all dem ergibt, ist eine deutlich verlängerte Operations- und Ischämiezeit und ein erhöhtes operatives Risiko.

Im Zuge des operativen Vorgehens zur Lösung solcher Verwachsungen beim Organempfänger kann es daher zu teils lebensbedrohlichen Blutungen im Bereich zentraler Strukturen, wie der oberen oder unteren Hohlvene, den Lungenvenen und/oder –arterien, wie auch im Bereich der Aorta kommen, die in einzelnen ungünstigen Fällen auch zum Exitus in tabula, also zum intraoperativen Tode des Patienten führen können.

Postoperative Nachblutungen speziell in den Bereichen der großen bzw. zentralen Strukturen, sind schwerwiegende Ereignisse, deren Ursache meist sog. Anastomoseninsuffizienzen sind. Eingebrachte Thoraxdrainagen bieten hier eine adäquate Kontrollmöglichkeit. Bestätigt sich jedoch der Verdacht einer akuten postoperativen Nachblutung, kann zunächst versucht werden, die Blutung auf konservativem Wege beispielsweise mit Hilfe von Gerinnungsfaktoren zu stillen. Misslingt dies jedoch, muss die Blutungsquelle operativ saniert werden.

Störungen im Verlauf der Wundheilung können ebenfalls auftreten und zu einem negativen Outcome führen. Neben der Wundheilungsstörung kommt es in einigen Fällen zusätzlich zu einem Auseinanderdriften/-weichen im Bereich der Trachealanastomose. Eine sog. Dehisenzenbildung, sei es eine Wund- oder eine Nahtdehiszenz muss erneut operativ versorgt werden. Ursachen für solche Ereignisse können unter anderem Stoffwechselstörungen wie beispielsweise Diabetes mellitus, Wundinfektionen oder aber auch Medikamente wie Antikoagulantien und Glukokortikoide sein.

Wie bei nahezu allen Organtransplantationen ist eine der größten Komplikationen die Abstoßungsreaktion.

Pathophysiologisch kann man bei diesem Ereignis zwischen der eher seltenen humoralen und der in der Literatur mit 70 % angegeben häufigeren zelluläre Immunreaktion unterscheiden¹⁸¹⁹. Bei Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion empfiehlt sich eine Probenbiopsie im Bereich des Endomyokards bzw. der Lunge. Zeitlich gesehen kann man die Abstoßungsreaktion in drei Bereiche unterteilen. Kommt es bereits nach wenigen Minuten bis ca. 24 Stunden nach der Transplantation zu einer immunologischen Abstoßungsreaktion, spricht man von einer

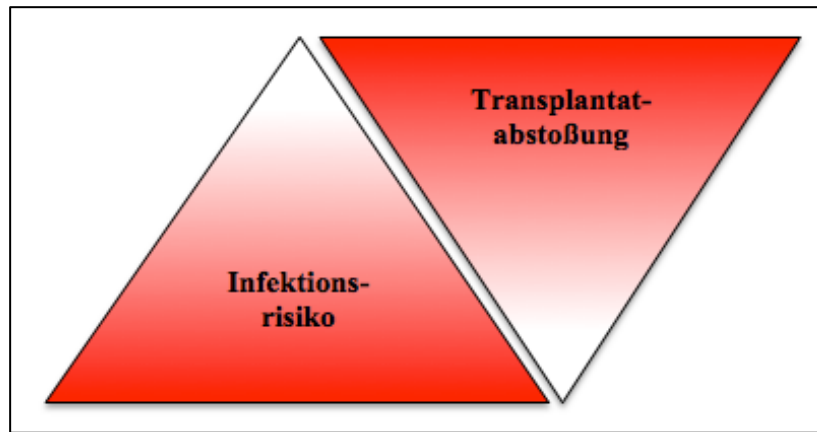
sog. hyperakuten oder perakuten Abstoßung. Manifestiert sich die Immunreaktion erst nach Tagen oder Wochen nach erfolgreicher Transplantation, liegt definitionsgemäß eine akute Abstoßungsreaktion vor. „Akute Abstoßungsreaktionen (>1 Jahr nach Transplantation) [...] korrelieren v.a. mit mangelnder Compliance der Patienten im Sinne einer unregelmäßigen Medikamenteneinnahme oder völliger Einstellung der immunsuppressiven Therapie seitens des Patienten (cave: Teenageralter!!!)“²⁰. Die dritte Form des Transplantatversagens bzw. der Abstoßungsreaktion ist die chronische Form. Hierbei handelt es sich um eine lange und schleichende Verschlechterung der Organfunktion; sie tritt meist erst im Verlauf von Monaten bis Jahren nach einer Transplantation auf. Zu den chronischen Transplantatabstoßungsreaktionen zählt u.a. ein Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS)^{21 22}
23

Während die hyperakute und die akute Form der Abstoßungsreaktion durchaus erst noch medikamentös durch Gabe von spezifischen poly- oder monoklonale Antikörpern, Stoßtherapie mit hochdosierten Glukokortikoiden, oder durch eine sog. Plasmapherese behandelt werden können, so bleibt bei der chronischen Abstoßungsreaktion meist nur die erneute Listung zur Retransplantation.

Tendenziell ist bei der kombinierten HLTx häufiger die Lunge als das Herz von chronischen Abstoßungsprozessen betroffen. Der Grund für das eher verschwindend geringe Auftreten von kardialen Abstoßreaktionen liegt womöglich an den entsprechend hohen Dosen der verabreichten Immunsuppressiva. Da zum Schutz der Lunge eine deutlich höhere Dosis benötigt wird, ist dadurch das transplantierte Herz ebenfalls abgesichert.

Komplikationen treten auch durch die Nebenwirkungen der Immunsuppression auf. So kann es unter der Behandlung mit Calcineurin-Inhibitoren wie Cyclosporin A und Tacrolimus zu einer Hyperlipidämie, Gingivahyperplasie, Hirsutismus, Glukoseintoleranz und erhöhten Harnsäurewerten kommen; zusätzlich wirkt Cyclosporin A nephro- und neurotoxisch. Medikamente, welche u.a. die Proliferation von T- und B-Lymphozyten hemmen, sog. mTOR- Inhibitoren, können Ursache für eine verzögerte oder gar gestörte Wundheilung sein. Azathioprin als DNA-Synthesehemmer kann zu einer Myelosuppression, Leuko- und Thrombopenie und generelle gastrointestinalen Beschwerden führen. Weiterhing gilt Imurek® als zytotoxisch. Cellcept®, Wirkstoffname Mycophenolat mofetil (MMF), kann neben gastrointestinaler Unverträglichkeit auch zu einer Suppression der Hämatopoese führen. Ferner gilt MMF als teratogener Wirkstoff.

Ein weiteres schwerwiegendes und stets behandlungsbedürftiges Ereignis ist eine Infektion. Um einer drohende Abstoßung möglichst vorzubeugen, muss zwingend notwendig das körpereigene Immunsystems unterdrückt werden; damit steigt demzufolge jedoch auch gleichzeitig die Gefahr einer Infektion (Abb. 7; siehe Seite 23).



Immunologische Situation in Abhängigkeit der Immunsuppression
Abb. 7

Infektionen können prinzipiell zu jeder Zeit auftreten. Hier sei lediglich die Unterscheidung zwischen nosokomialen Infektionen im Rahmen eines stationären bzw. intensivmedizinischen Aufenthaltes und ambulant erworbener Infektionen genannt. In der Regel betrifft die Erstmanifestation der Infektion meist die Lunge bzw. die Atemwege^{22 24}. Auch eine maschinelle Beatmung, sowie ein oftmals damit verbundener verminderter Hustenreflex bzw. abgeschwächter Hustenstoß, sowie eine evtl. vorhandene Schluckstörung mit daraus resultierender Aspiration, ein der Operation geschuldeter gestörter Lymphabfluss oder eine gestörte mukociliäre Clearance können eine Infektion ebenfalls triggern^{25 26}. Auf Grund der teils deutlich reduzierten körpereigenen Abwehrlage besteht dann die Gefahr einer sich ausbreitenden systemischen Infektion bis hin zur Sepsis, die im ungünstigsten und schwersten Fall zu einem Multiorganversagen führen kann.

2 Ziele der Arbeit

Unter Berücksichtigung aller oben genannten möglichen intra- und/oder postoperativen Komplikationen, die im Rahmen einer kombinierten HLTx auftreten können, und des generellen stets sehr kritischen präoperativen Zustandes der potentiellen Organempfänger muss man die Frage stellen, ob der Patient trotz des mit hohem Risiko behafteten operativen Eingriffs bzw. der womöglich lebenslang vorherrschenden erhöhten Infektanfälligkeit durch die Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva, von solch einem enormen Eingriff profitieren kann.

Ziel dieser Arbeit ist eine Grundlagenanalyse all derjenigen Patienten, die seit dem Beginn der HLTx im Jahre 1983 im Laufe der nachfolgenden 27 Jahre am Klinikum Großhadern kombiniert Herz-Lunge transplantiert worden sind.

Der Fokus liegt im Speziellen auf der Analyse der Überlebenszeit der HLTx-Patienten. Neben dem Gesamtüberleben wird das Patientenkollektiv anhand unterschiedlicher Merkmale wie z.B. Alter, Geschlecht und Transplantationsindikation in verschiedenen Gruppen unterteilt und deren gruppenspezifisches Überleben analysiert.

Zusätzlich zur Aufarbeitung der Überlebenszeiten sollen auch die transplantierten Organe Lunge und Herz, sowie Leber und Niere hinsichtlich ihrer Funktion im postoperativen Verlauf untersucht und analysiert werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Die Grundlage dieser retrospektiven single-center Analyse basiert auf einem Patientenkollektiv von insgesamt 80 Patienten, sowohl auf Spender-, als auch auf Organempfängerseite, die sich seit dem Jahre 1983 am Klinikum Großhadern einer kombinierten HLTx unterzogen.

Im weiteren Verlauf werden alle Patienten unabhängig des Geschlechtes mit der maskulinen Form genannt.

3.1.1 Parameter

Neben den allgemeinen demographischen Patientendaten, wie präoperatives Gewicht bzw. Body-Mass-Index (BMI), Alter und Geschlecht wird auch die der kombinierten HLTx zugrundeliegende Diagnosen beurteilt; hierbei wird zwischen angeborenen und erworbenen Erkrankungen differenziert.

Zusätzlich zu der individuellen Überlebenszeit [Monate] wurde zum präoperativen Zeitpunkt der sog. EUROSCORE I für jeden Patienten separat berechnet und dokumentiert. Sofern der Patient innerhalb des Betrachtungszeitraumes verstarb, findet auch die Todesursache Eingang in den Analyseteil dieser Arbeit.

In einem weiteren Schritt wurden die einzelnen Organspender und –empfänger gegenübergestellt und hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung, sowie hinsichtlich des jeweiligen Überlebens untersucht.

Zur Beurteilung der einzelnen Funktionen von Lunge, Herz, Nieren und Leber im postoperativen Verlauf wurden entsprechende organspezifische Parameter dokumentiert.

Zur genaueren Analyse der Lungenfunktion wurde der FEV-1-Wert erhoben; sofern eine mögliche chronische Abstoßungsreaktion der Lunge i.S. eines sog. BOS im einem Lungenfunktionsbefund dokumentiert werden konnte, wurde der entsprechende Schweregrad (0-3) ebenfalls vermerkt und ausgewertet.

Zur Beurteilung der Funktionsweise des transplantierten Herzens fanden die Befundergebnisse der LV-EDD, sowie der LV-EF der Echokardiographie Verwendung. Zusätzlich zu diesen beiden herzspezifischen Parametern wurde ein mögliches Herzvitium der Tricuspidal-, Mitral- und/oder Aortenklappe vermerkt.

In Bezug auf die Nierenfunktion fand sowohl die Harnstoffkonzentration im Serum, als auch die Kreatininkonzentration der jeweiligen Routinelaborkontrollen zur Verlaufsbeurteilung

Verwendung. Zusätzlich wurde in einem zweiten Schritt eine mögliche renale Dysfunktion dokumentiert, sofern der Serum-Kreatininwert über 2,5mg/dl lag. Anhand der belegten Kreatininwerte konnte unter Zuhilfenahme der sog. CKD-EPI-Formel die GFR errechnet werden²⁷. Weiterhin wurde, sofern durchgeführt, die Dauer der Dialysepflicht analysiert.

Die Leberfunktion konnte unter Zuhilfenahme der γ -GT-, GOT-, GPT-, der Bilirubinkonzentration im Serum und des jeweiligen Gerinnungsstatus anhand des Quick-Wertes untersucht und beschrieben werden.

Die immunsuppressive Medikamentenkombination inklusive der verabreichten Kortisondosis wurde den jeweiligen Patientenakten entnommen und analysiert.

3.1.2 Zeitpunkte der Datenerhebung

In der vorliegenden Arbeit erstreckt sich der Analysezeitraum von 1983 bis zum August 2010. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden bei allen Patienten sämtliche unter Punkt 3.1.1 (s. S. 25 f.) genannten Parameter zu definierten Untersuchungszeitpunkten erfasst.

Die Parameter wurden präoperativ, sowie vor Entlassung von der Intensivstation, im ersten, dritten und sechsten postoperativen Monat, sowie im jährlichen Follow-up bis der entsprechende Patient entweder verstarb, oder das gesetzte Ende des Analysezeitraumes (August 2010) erreicht wurde, erhoben.

Sowohl der Kreatininwert, als auch die Harnstoffkonzentration fanden zusätzlich noch zum Zeitpunkt 48h nach der Transplantation mit in die Gesamtbeurteilung bzw. der jeweiligen Verlaufsentwicklung Eingang. Das jeweilige FEV-1-, LV-EF- und LV-EDD-Ergebnis wurden ab dem ersten postoperativen Monat analysiert.

Prinzipiell gilt es zu beachten, dass die Patienten nicht immer zu der exakt festgesetzten Zeit ihre jeweilige Routineuntersuchung wahrgenommen haben. So lag eine gewisse zeitliche Differenz in Bezug auf den genauen Zeitpunkt der Datenerhebung vor; es ergibt sich bisweilen pro Untersuchungszeitpunkt ein Zeitfenster von ca. \pm 2 Monaten.

3.2 Organspender

Die erfassten organspenderbezogenen Parameter umfassten neben den demographischen Daten wie Alter und Geschlecht auch die entsprechende Todesursache.

3.3 Methode der statistischen Auswertung

Sowohl für die statistisch errechneten Ergebnisse der gewonnen Daten, als auch für die Generierung etwaiger Diagramme wurde mit dem Programm *Mikrosoft Excel*® für Mac 2011, Version 14.3.2 gearbeitet. Speziell für die Darstellung des Überlebens in Form einer sog. Kaplan-Meier-Kurve fand das Programms *SPSS*® für Windows 2012, der Firma *IBM*® Verwendung.

Die Daten der erhobenen Parameter werden als Mittelwert \pm Standardfehler (Standard Error of the Mean; SEM) und Range [Minimum; Maximum] angegeben.

Die im Ergebnisteil aufgeführten Werte werden wie folgt angeführt:

Mittelwert \pm SEM; [Range]

Generell ist „n“ die Anzahl der Datensätze. Die Vollständigkeit der Daten zu den individuellen Untersuchungszeitpunkten ist jeweils in Prozent bezogen auf die Patientenzahl angegeben.

Um nun sämtliche FEV-1-Werte miteinander korrelieren zu können, wurden bei jedem Patienten alle postoperativen FEV-1-Ergebnisse untersucht und der beste Wert 100% gleichgesetzt. Dieser Wert entspricht dem jeweiligen individuellen „BEST-FEV-1-WERT“. In einem zweiten Schritt wurden nun die jeweiligen FEV-1-Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen in ein prozentuales Verhältnis zum BEST-FEV-1-Wert gesetzt.

Die gleiche Vorgehensweise wurde auch auf die LV-EF-Werte angewandt.

Für der Berechnung des Euroscores I (**E**uropean **S**ystem for **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation) von Roques F, Nashef Sa. et al.²⁸ wurden sowohl patientenbezogene, also auch herzbezogene Daten berücksichtigt, sowie Daten, die sich retrospektiv aus den entsprechenden Patientenakten auf die bevorstehende Operation beziehen ließen.

An Hand einer entsprechenden Internetmaske²⁹ wurde sowohl ein logistischer als auch ein sog. Standardwert bzw. ein Standardrisiko ermittelt.

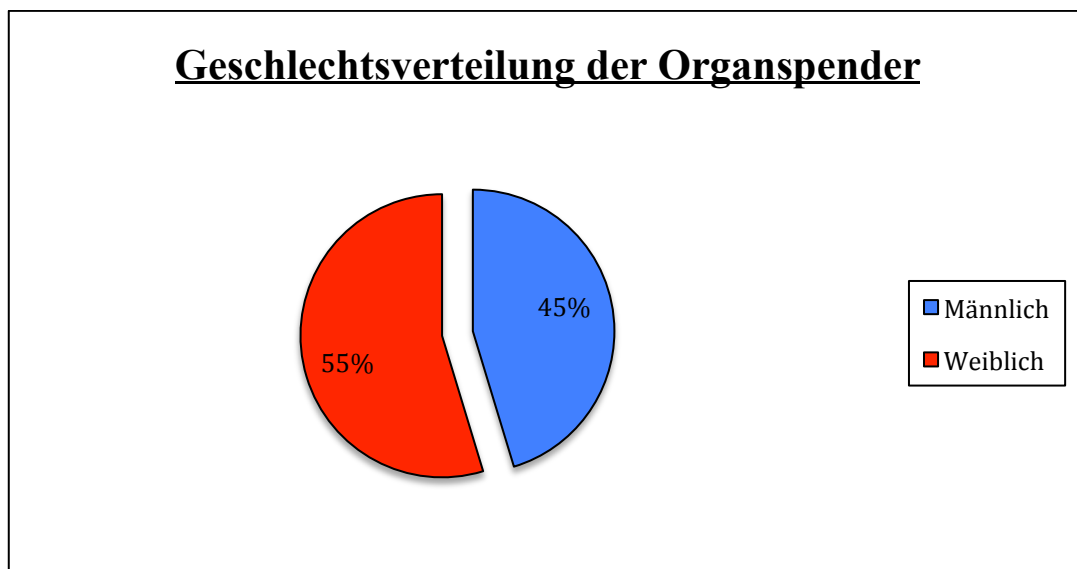
4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 80 Patienten am Klinikum Großhadern in einem Zeitraum von 27 Jahren (1983-2010) kombiniert Herz-Lungen transplantiert.

4.1 Organspender

4.1.1 Geschlechtsverteilung

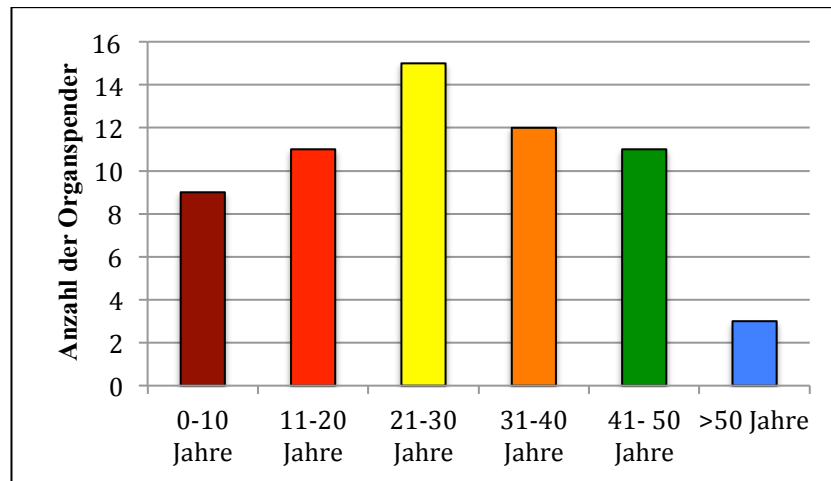
Von den n=80 vorhandenen Organspender konnte lediglich bei n=64 Spendern das Geschlecht eruiert werden. Von den dokumentierten Organspendern waren n=35 weiblich und n=29 Spender männlich. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 55% bzw. 45%. Bei n=16 Organspendern (21%) konnten keine Daten bzgl. des Geschlechts ausfindig gemacht werden. Die Datenvollständigkeit liegt demnach bei 79,0% (Abb. 8).



Geschlechtsverteilung der Organspender
Abb. 8

4.1.2 Altersverteilung

Es zeigt sich, dass die meisten Organspender zum Zeitpunkt der Organentnahme zwischen 21 und 30 Jahre alt waren; dies wiederum entspricht dem gefundenen Mittelwert von gerundet 28 Lebensjahren. Insgesamt waren, von den vorhandenen Spenderdaten ausgehend, 15 Personen im oben genannten Zeitintervall angesiedelt (18,8%). Die Anzahl der Organspender nimmt, zu beiden Seiten hin jeweils wieder ab (Abb. 9; siehe Seite 29).



Altersgruppierung der Organspender

Abb. 9

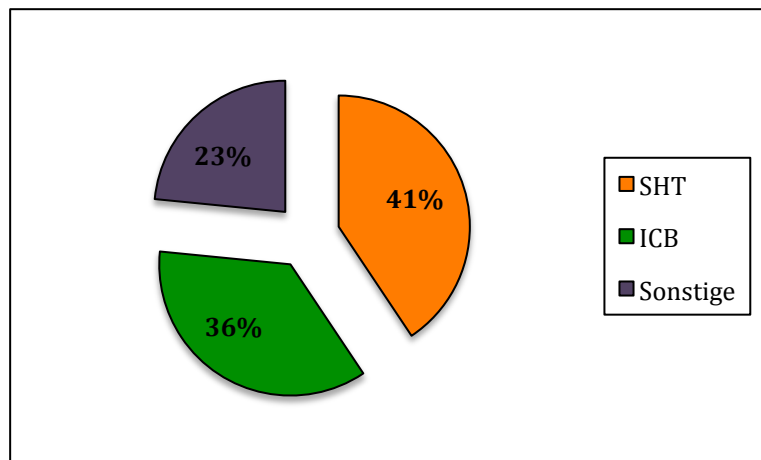
Die Datenvollständigkeit der jeweiligen Organspenderalter zum Zeitpunkt der Organentnahme liegt bei 76,3% (n=61).

4.1.3 Todesursachen

Anhand der Datenlage kann man insgesamt 15 verschiedene dokumentierte Todesursachen unterscheiden. Dabei kommt dem Schädel-Hirn-Trauma, mit 41% (n= 26) die größte Bedeutung zu.

Die zahlenmäßig zweithäufigste Todesursache der vorliegenden Daten waren mit 36% (n= 23) intracranielle Blutungen (ICB), die man ihrerseits in subarachnoidale und subdurale Blutung, sowie nicht näher bezeichnete cerebrovasculäre Unfälle unterteilen kann.

Auf Grund geringer Fallzahlen wurden die Todesursachen hypoxischer Hirnschaden, Meningitis, Gehirntumor, Hydrocephalus, nicht näher klassifizierte Einklemmung, Aneurysmaruptur, sowie Suizid unter dem Punkt „Sonstige“ (n=15; 23,0%) zusammengefasst (Abb. 10; siehe Seite 30).



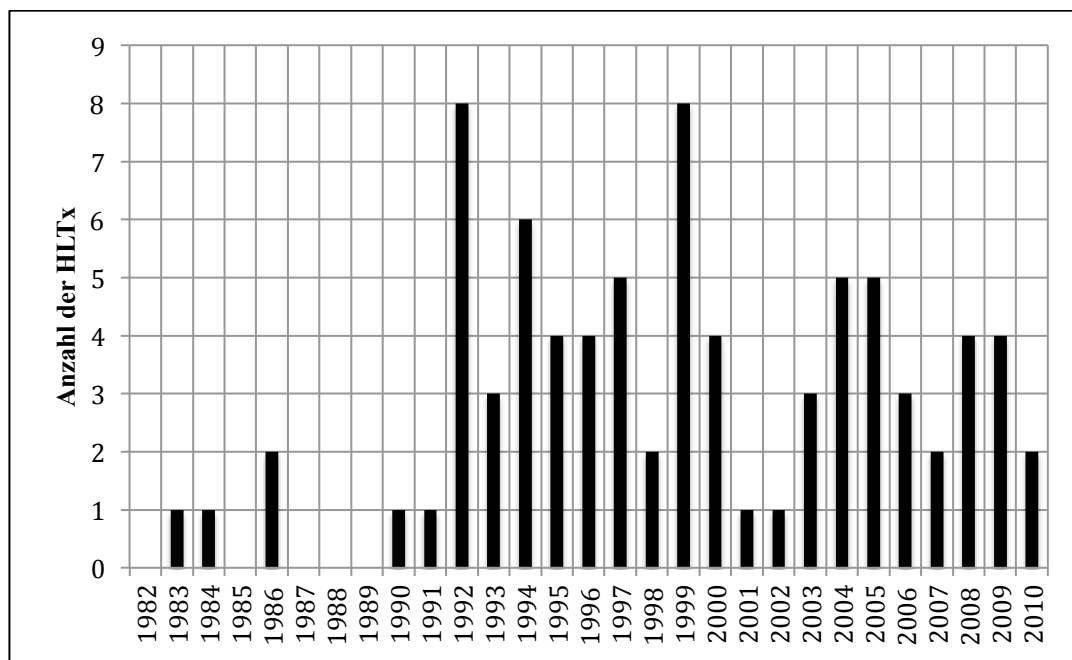
Todesursachenverteilung der Organspender

Abb. 10

Die Datenvollständigkeit in Bezug auf die Todesursache der Organspender beträgt 81,3% (n=65).

4.2 Organempfänger

Die Maximalanzahl der Transplantationsfrequenz lag mit $n=8$ HLTx in den Jahren 1992 und 1999. Insgesamt lag die durchschnittlich durchgeführte HLTx-Anzahl am Klinikum Großhadern innerhalb des oben genannten Zeitraums bei $2,8 \pm 0,4$; $[0-8]$ HLTx/ Jahr (Abb. 11).

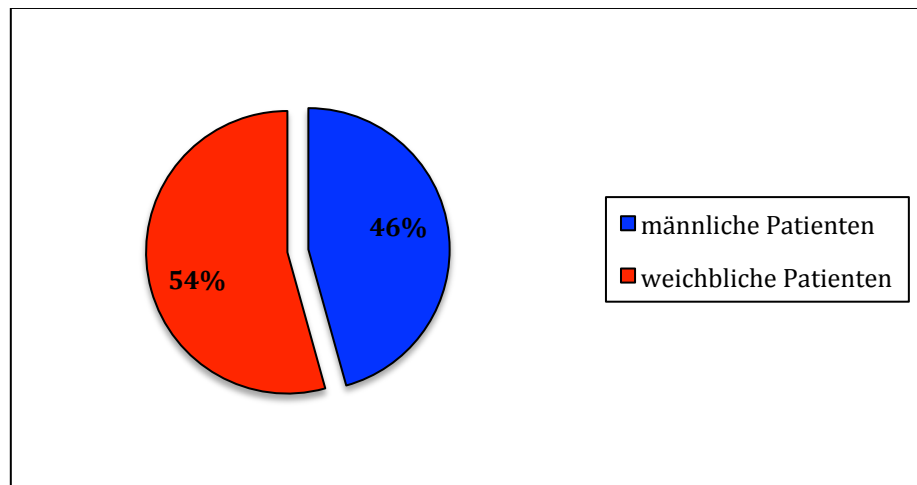


Anzahl der HLTx pro Jahr am Klinikum Großhadern
Abb. 11

Der durchschnittliche BMI lag zum präoperativen Zeitpunkt bei $18,8 \pm 3,8$ $[12,3- 29,4]$ kg/m^2 . Die Datenvollständigkeit beträgt diesbezüglich 92,5% ($n=74$).

4.2.1 Geschlechtsverteilung

Von den insgesamt 80 Transplantierten waren 46% (n=37) Patienten männlich und 54% (n=43) weiblich (Abb. 12).



geschlechtsabhängige Verteilung der HLTx-Patienten
Abb. 12

Die Datenvollständigkeit bzgl. des Geschlechts der Organempfänger liegt bei 100% (n=80).

4.2.2 Altersverteilung

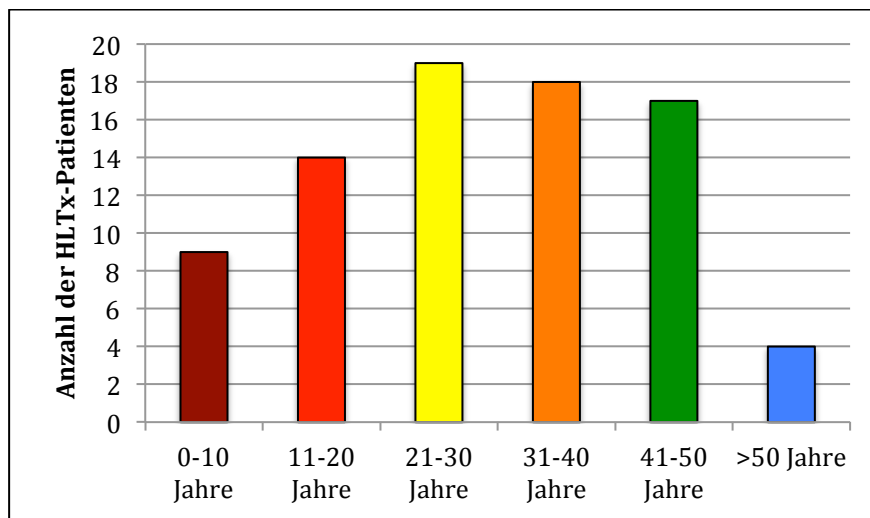
Das durchschnittliche Alter der HLTx-Patienten beträgt am Zentrum Großhadern $29,1 \pm 1,5$; [2- 54] Jahre.

Fünf der n=80 Patienten (6,3%) wurden mit 25 Jahren kombiniert Herz-Lungentransplantiert und stellten somit das häufigste Transplantationsalter im Klinikum Großhadern dar.

Die meisten Patienten wurden im Verlauf der letzten 27 Jahre zwischen ihrem 22. und 31. Lebensjahr transplantiert (n=19; 23,8%). Innerhalb der beiden darauffolgenden Lebensdekaden nahmen die Fallzahlen nur geringfügig ab. In der Altersgruppe der 31-40 Jährigen waren es n=18 (22,5%) kombinierte HLTx; bei den 41-50 Jahre alten HLTx-Patienten dagegen n=17 (21,3%) Transplantationen (Abb. 13; siehe Seite 33).

In der Altersgruppe der 0 bis 10jährigen wurde eine kombinierte HLTx insgesamt 9 mal durchgeführt (11,3%); bei den 11 bis 20 Jährigen waren es n=14 Transplantationen (17,5%).

Patienten, die zum Zeitpunkt des Eingriffs älter als 50 Jahre waren, wurden insgesamt vier mal kombiniert transplantiert. Dies entspricht einem prozentualen Wert von 5,0%.



Altersgruppierung der Organempfänger

Abb. 13

Innerhalb der einzelnen Gruppen liegt das durchschnittliche Alter in der Gruppe der 0-10 jährigen HLTx-Patienten bei $6 \pm 1,1$; [2-10] Jahren.

In der Altersgruppe der 11-20 Jährigen liegt das durchschnittliche Transplantationsalter bei $15 \pm 0,9$; [11-20] Jahren.

Die Zahlenmäßig stärkste Altersgruppe der 21-30 Jährigen wurde im durchschnitt mit $26 \pm 0,5$; [21-30] Jahren kombiniert Herz-Lunge transplantiert.

Das durchschnittliche Alter der 31-40jährigen HLTx-Patienten liegt bei $35 \pm 0,6$; [31-39] Jahren.

Mit durchschnittlich $44 \pm 0,5$; [41-48] Jahren wurde die Altersgruppe der 41-50 jährigen Patienten kombiniert transplantiert.

Die letzte Altersgruppe, der mit einer Fallzahl von $n=4$ vertretenden >50 jährigen Patienten, wurde im Schnitt mit $53 \pm 0,6$; [51-54] Jahren einer kombinierten HLTx zugeführt.

Sämtliche oben erwähnten Daten sind in nachfolgender Abb. 14 (siehe Seite 34) nochmals gegenübergestellt.

<u>Gruppe</u> <u>[Jahre]</u>	<u>Ø Alter</u> <u>[Jahre]</u>	<u>SEM</u>	<u>Range</u> <u>[Jahre]</u>
0-10	6	±1,1	2-10
11-20	15	±0,9	11-20
21-30	26	±0,5	21-30
31-40	35	±0,6	31-39
41-50	44	±0,5	41-40
>50	53	±0,6	51-54

Gegenüberstellung der HLTx-Altersgruppen

Abb. 14

Die Datenvollständigkeit bzgl. des Alters der Organempfänger liegt bei 100% (n=80).

4.2.3 Indikationen

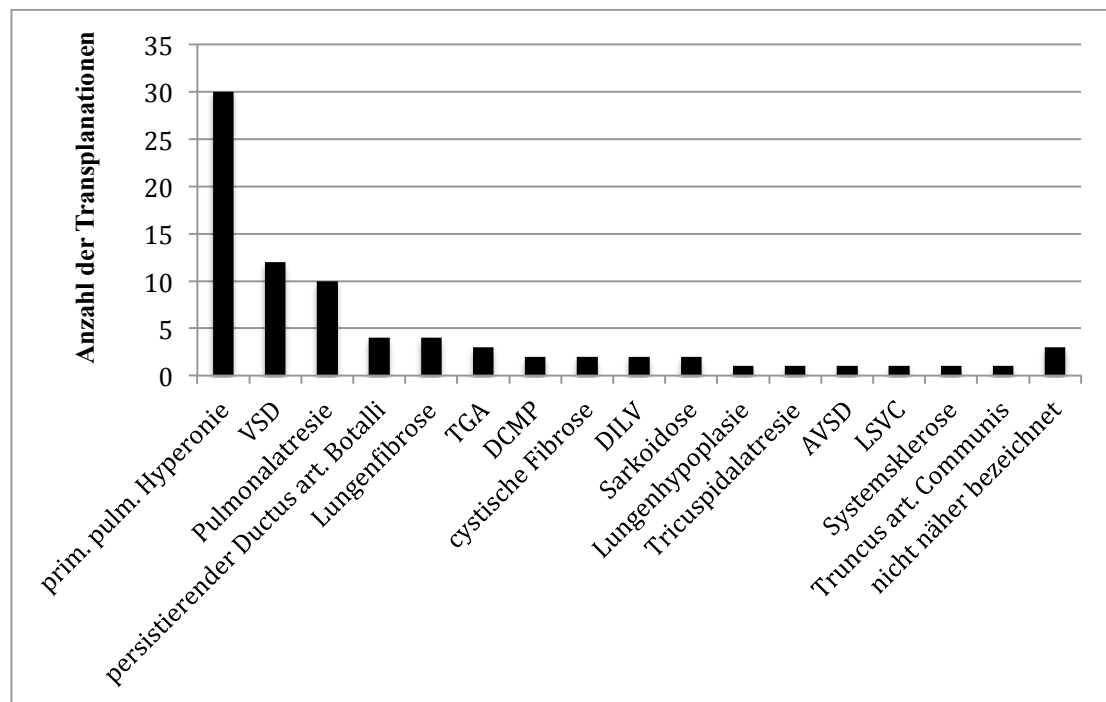
Mit 37,5% (n= 30) ist die primäre pulmonale Hypertonie die häufigste Indikation für die kombinierte HLTx und liegt somit noch vor dem mit 16,3% (n=13) bezifferten Ventrikelseptumdefekt (VSD), gefolgt von der Pulmonalatresie (n=10; 12,5%).

Die Kombination aus einer Pulmonalatresie und einem VSD (n=7; 8,8%) war häufiger zu finden, als die Pulmonalatresie für sich alleine (n=3; 3,8%). In nachfolgend gezeigter Abb. 15 (siehe Seite 35) sind beide HLTx-Indikationen unter der Ursache „Pulmonalatresie“ zusammengefasst.

Einige Patienten zeigten eine Kombination von mehreren der oben genannten Indikationen. So manifestierte sich beispielsweise bei beiden Sarkoidose diagnostizierten Patienten (2,5%) zusätzlich noch eine sekundäre pulmonale Hypertonie. Gleichmaßen entwickelte der Patient mit einer nicht näher bezeichneten Systemsklerose (1,3%) ebenfalls eine sekundäre pulmonale Hypertonie.

Bei drei Patienten (4%) konnte keine klare und exakte Angabe bzgl. der Indikation zur kombinierten HLTx getätigt werden. Die in den Akten nachweisbaren Indikationen lauteten Cor pulmonale bei respiratorischer Insuffizienz, kongenitales Vitium und fixierte sekundäre pulmonale Hypertonie.

Zusätzlich entwickelte sich bei n=15 Patienten (19%) in Folge der Grunderkrankung eine sog. Eisenmenger-Reaktion (Abb. 15; siehe Seite 35).



Anzahl der HLTx in Abhängigkeit der Ursache
Abb. 15

Die Daten bzgl. der Indikationen zur HLTx lagen zu 96% (n=77) vor.

4.2.3.1 Kongenitale Erkrankungen

Am Klinikum Großhadern waren 49% (n=39) der HLTx-Patienten von einer angeborenen signifikanten Störung des Herzens oder der Lunge betroffen.

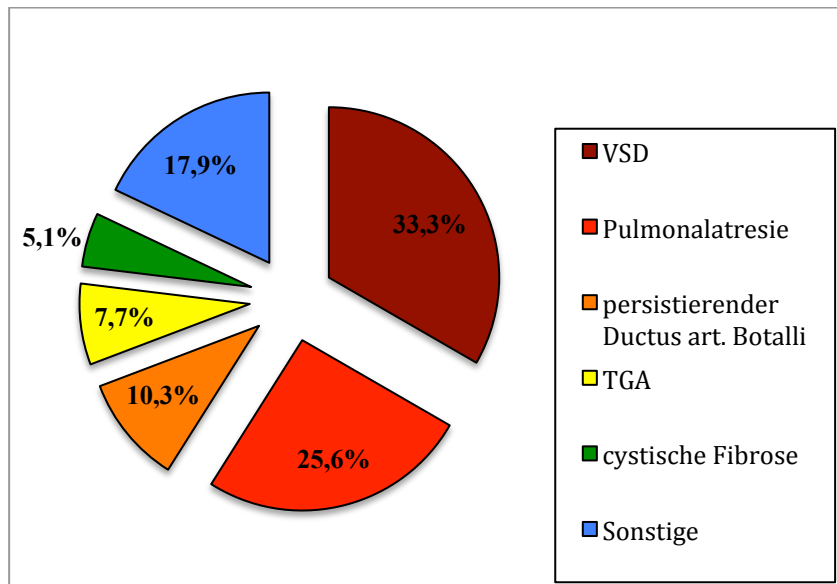
Mit umgerechnet 30,8% aller angeborenen Erkrankungen, sind am Klinikum Großhadern singuläre Defekte des Ventrikelseptums die häufigsten Gründe für eine später folgende kombinierte HLTx. Das bedeutet, dass von n=39 Transplantationskandidaten mit angeborenen Herz- und/oder Lungenfunktionsverlusten bereits nahezu ein Drittel (n=12) dieser HLTx-Patienten an einem manifesten und klinisch hochsignifikanten VSD litten.

Die Pulmonalatresie stellte in 25,6% (n=10) der Fälle die Primärindikation zur HLTx für kongenitale Erkrankungen dar.

Weitere HLTx-Indikationen waren mit 10,3% (n= 4) ein persistierender Ductus arteriosus botalli, sowie mit 7,7% (n=3) die Transposition der großen Gefäße (TGA). Bei 5,1% (n=2) war die CF der Indikator für die kombinierte HLTx am Zentrum Großhadern.

Die Lungenhypoplasie, die Tricuspidalatresie und die „double inlet left ventricle“ (DILV), sowie der Atrio-Ventrikulärer-Septumdefekt (AVSD), die „Left Superior Vena Cava“

(LSVC) und das Krankheitsbild des Truncus art. communis wurde in Abb. 16 zur besseren Übersicht und auch auf Grund der geringen Fallzahlen unter „Sonstige“ (n=7; 17,9%) zusammengefasst.



Prozentuale Verteilung der angeborenen HLTX-Indikationen

Abb. 16

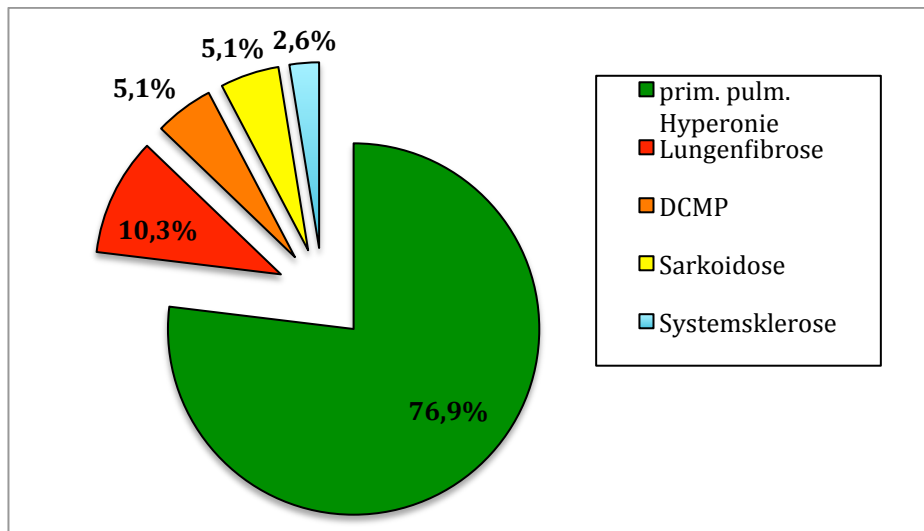
4.2.3.2 Erworbene Erkrankungen

Im Vergleich zu den n=39 Patienten mit angeborenen Herz und/oder Lungenerkrankungen, lag der prozentuale Anteil der mit erworbenen Organdefiziten transplantierten Patienten bei 50,0% (n=40).

Am Transplantationszentrum Großhadern war, prozentual gesehen, die Hauptindikation zur kombinierten HLTX unter den erworbenen Erkrankungen mit 77% (n=30) die primäre oder idiopathische pulmonale Hypertonie, gefolgt von der mit 10,3% (n=4) bezifferten Lungenfibrose mit sekundärer pulmonaler Hypertonie (Abb. 17; siehe Seite 37).

Sowohl die dilatative Cardiomyopathie (DCMP), als auch die Sarkoidose führten in je zwei Fällen, also in jeweils 5,1% zu einer kombinierten HLTX.

Mit 2,1%, was einer Fallzahl von n=1 Patienten gleichkommt, war eine Systemsklerose für die signifikante Verschlechterung der Organfunktion von Herz und Lunge verantwortlich und führte letztlich zu einer HLTX.



Prozentuale Verteilung der erworbenen HLTx-Indikationen
Abb. 17

4.3 Vergleich der Organspender und -empfänger

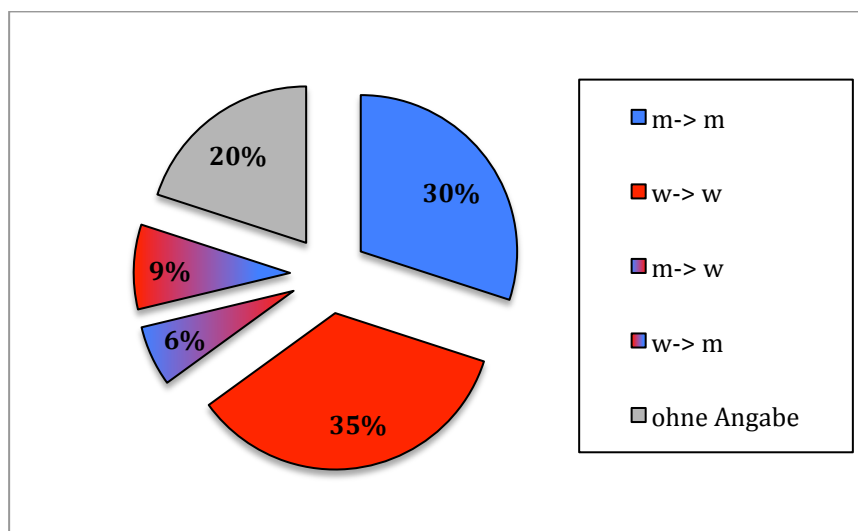
4.3.1 Geschlechtsverteilung

Vergleicht man nun die dokumentierten Organspender mit den entsprechenden HLTx-Patienten am Zentrum Großhadern, so erhielten in 35% der Fälle (n=28) weibliche HLTx-Patienten das Organpaket von einer Spenderin ($w \rightarrow w$); die Transplantationsrate von 24 dokumentierten männlichen Organspender auf männliche Organempfänger lag bei 30% ($m \rightarrow m$).

In 9% der durchgeführten HLTx (n=7) wurden männlichen Patienten die beiden Organe von weiblichen Spendern transplantiert ($w \rightarrow m$).

Fünf Patientinnen erhielten die Organe männlicher Spender (6%) ($m \rightarrow w$).

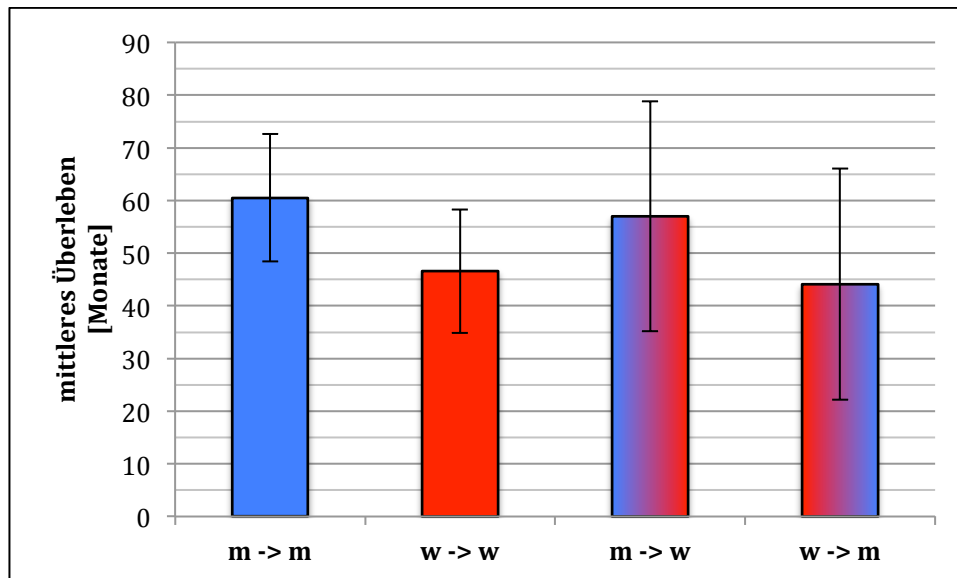
In 20% der durchgeführten HLTx (n=16) konnte keine der oben genannten Zuordnung erfolgen. Demnach liegt die Datenvollständigkeit bei 80,0% (n=64) (Abb. 18).



Geschlechtsspezifische Verteilung der Organspender und -empfänger

Abb. 18

Vergleicht man nun das entsprechende mittlere Überleben, unter Berücksichtigung der geschlechtsspezifischen Verteilung der Organspender und -empfänger, so erzielen männlichen und weiblichen HLTx-Patienten deren Organspender männlich waren, ein sehr ähnliches mittleres Überleben ($m \rightarrow m$: $60,5 \pm 12,1$; [0-185] Monate; $m \rightarrow w$: $57,0 \pm 21,83$; [0-140] Monate). Ebenso ähneln sich auch die mittleren Überlebenszeiten derjenigen HLTx-Patienten/ -innen, deren jeweilige Organspender weiblich waren ($w \rightarrow w$: $46,6 \pm 11,74$; [0-178]; $w \rightarrow m$: $44,1 \pm 21,96$; [0-150] Monate). Gesamt betrachtend liegen diese Überlebenszeiten jedoch etwas unter denen von männlichen Organspendern (Abb. 19).



Mittleres Überleben in Abhängigkeit des Organspender-Organempfängergeschlechtes
Abb. 19

4.3.2 Altersvergleich

Vergleicht man die einzelnen Altersgruppen der HLTx-Empfänger mit den jeweiligen Organspendern, lag der Altersunterschied zwischen den HLTx-Patienten und ihren entsprechenden Spendern in der Gruppe der 0-10 Jährigen bei $1,0 \pm 0,49$; $[(-1)-3]$ Jahren. Somit waren diese HLTx-Patienten im Durchschnitt ein Jahr älter, als ihre jeweiligen Spender.

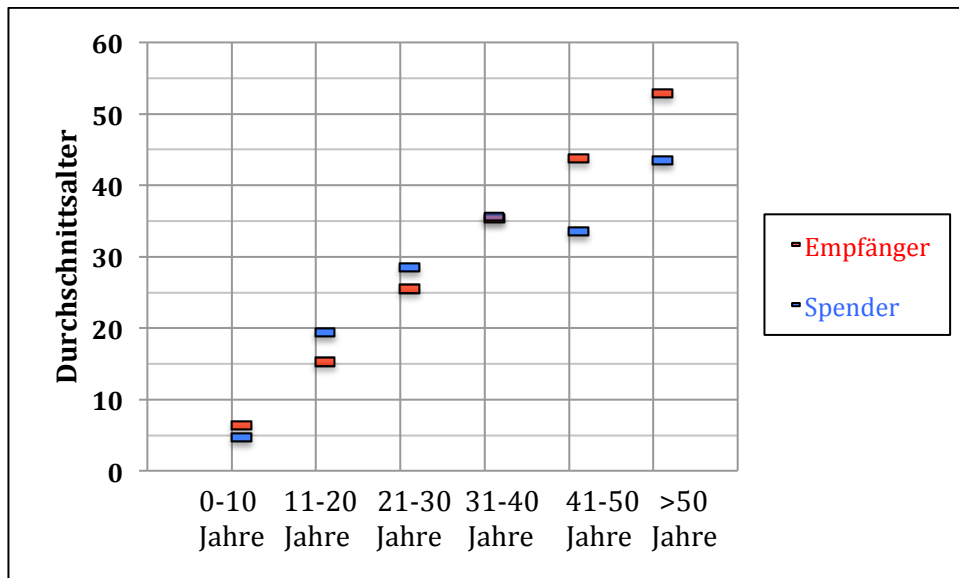
Der Altersunterschied in der Gruppe der 11-20 Jährigen beträgt $-4,7 \pm 5,11$; $[(-38)-10]$ Jahren, d.h. im Durchschnitt waren die HLTx-Patienten dieser Altersgruppe ungefähr 5 Jahre jünger als ihre entsprechenden Organspender.

In der Gruppe der 21-30 Jährigen beträgt der entsprechende Altersunterschied $-2,9 \pm 2,83$; $[(-38)-12]$ Jahren.

Für die Altersgruppe der 31-40 Jährigen errechnet sich ein Altersunterschied zwischen den Organempfänger und den dazugehörigen Spendern von $1,5 \pm 3,07$; $[(-14)-16]$ Jahren.

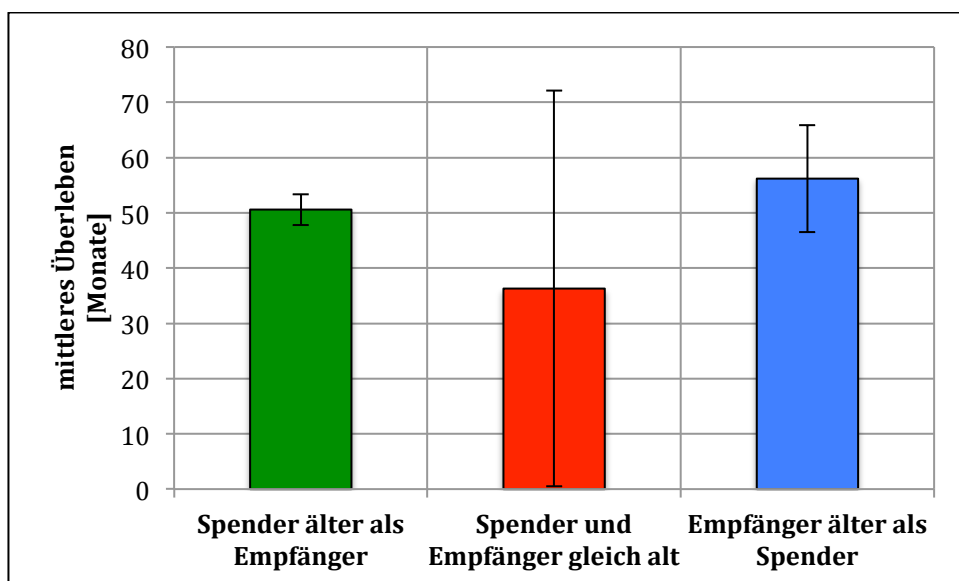
Der Altersunterschied innerhalb der Gruppe der 41-50 Jährigen liegt im Vergleich zur vorherigen Altersgruppe höher und ergibt einen errechneten Mittelwert von $10,4 \pm 3,02$; $[(-5)-28]$ Jahren. Die Gesamtzahl der HLTx-Patienten dieser Gruppe liegt bei $n=17$, wohingegen die dokumentierte Fallzahl der entsprechenden 41-50 Jahre alten Organspender $n=11$ beträgt.

Die letzte Altersgruppe, bestehend aus $n=4$ Organempfänger bzw. $n=3$ dokumentierten Organspendern, erzielt einen durchschnittlichen Altersunterschied von $9,0 \pm 3,92$; $[1-19]$ Jahren (Abb. 20; siehe Seite 40).



Altersvergleich der Organspender und –Empfänger in Abhängigkeit der entsprechenden Altersgruppe
Abb. 20

Vergleicht man nun das entsprechende mittlere Überleben, unter Berücksichtigung des Organspender-Organempfänger-Altersunterschiedes, so ergeben sich sehr ähnliche Überlebenszeiten („Spender älter als Empfänger“: $50,6 \pm 2,8$; [0-185] Monate; „Empfänger älter als Spender“: $56,2 \pm 9,7$; [0-174] Monate). Lediglich diejenige Gruppe, in der „Spender und Empfänger gleich alt“ waren, zeigt ein im Durchschnitt geringeres Überleben ($36,3 \pm 35,8$; [0-108] Monate). Wahrscheinlich liegt dies jedoch in der niedrigen Fallzahl ($n=3$) begründet (Abb. 21).



Mittleres Überleben der Organempfänger in Abhängigkeit des Altersunterschiedes zwischen Organspender und –empfänger
Abb. 21

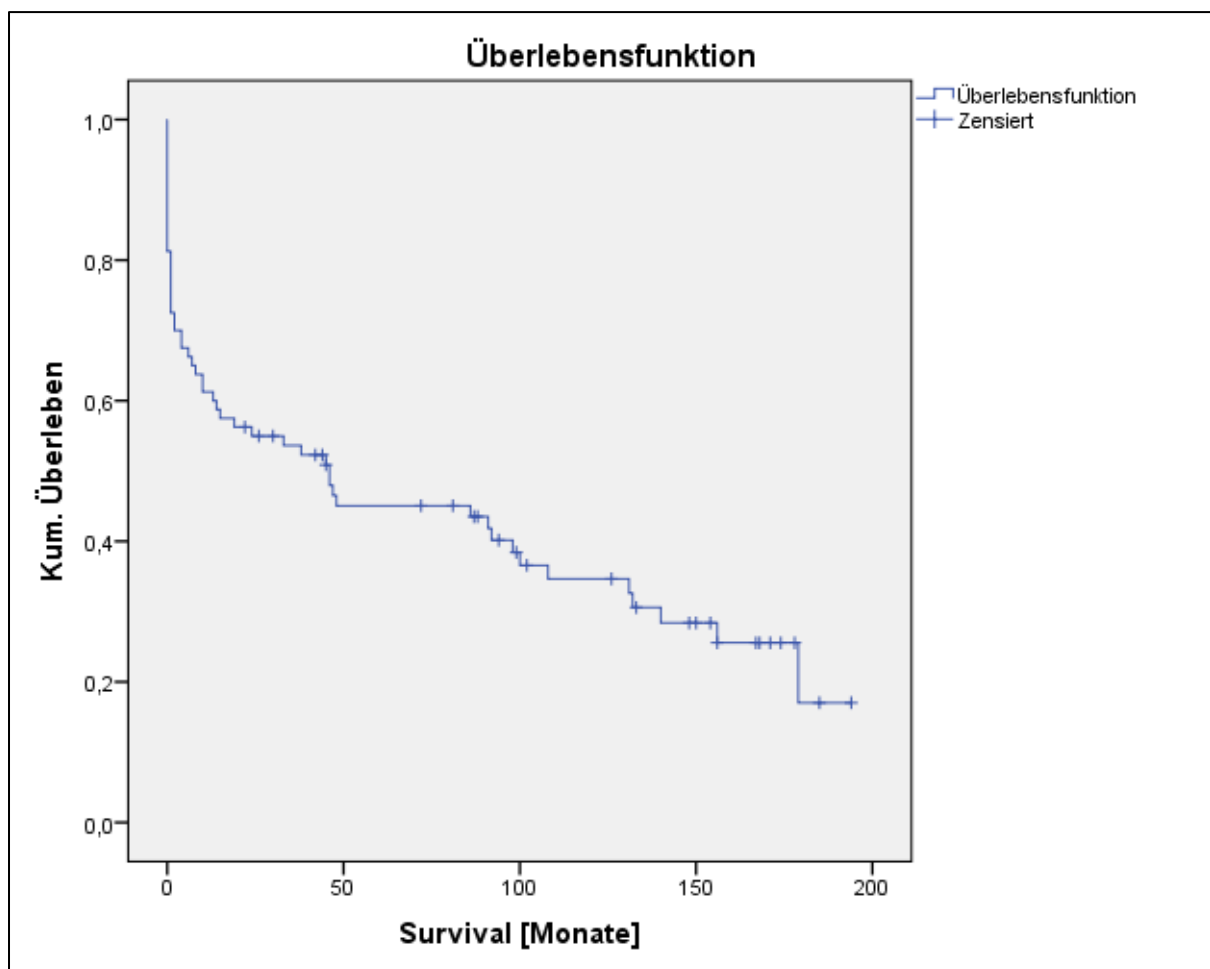
4.4 Patientenüberleben

4.4.1 Gesamtüberleben

Statistisch gesehen liegt das mittlere Gesamtüberleben aller HLTx-Patienten am Zentrum Großhadern bei $77,3 \pm 9,17$; [0-194] Monaten. Dies entspricht einem mittleren Überleben von mehr als sechs Jahren. Das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall beträgt [59,33-95,27].

Von den insgesamt 80 HLTx-Patienten verstarben im Zeitraum der Datenanalyse n=54 HLTx-Patienten (67,5%); n=26 Patienten waren zum Ende der Datenerhebung im August 2010 am Leben (32,5%) und wurden folglich hinsichtlich der Berechnung zensiert.

Innerhalb des ersten postoperativen Monats verstarben insgesamt 18,75% (n=15 Patienten); 5,0% aller HLTx- Patienten (n=4) verstarben bereits intraoperativ (Abb. 22).



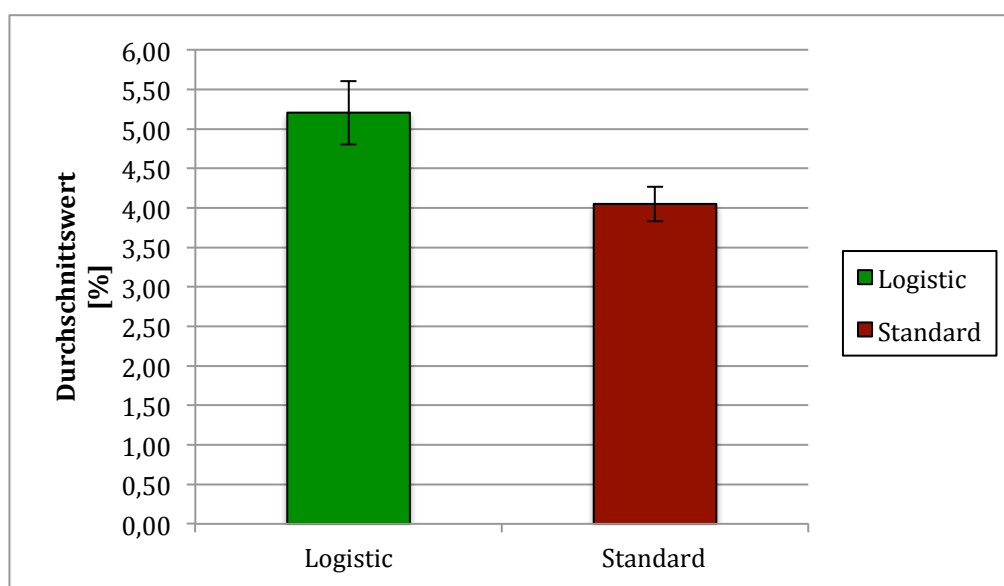
Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben

Abb. 22

Gesamtbetrachtend liegt das 1-Jahresüberleben nach kombinierter HLTx am Klinikum Großhadern bei 61,1% (95%-CI: 0,75-0,48). Die 3- und 5 Jahresüberlebensrate beträgt 53,5% (95%-CI: 0,69-0,38) bzw. 44,9% (95%-CI: 0,62-0,27). 10 Jahre nach der kombinierten Transplantation von Herz und Lunge beträgt die entsprechende Überlebensrate 34,0% (95%-CI: 0,56-0,12).

Die Datenvollständigkeit im Bezug auf die Überlebenszeit lag bei 100% (n=80).

Sowohl der errechnete logistische, als auch der Standard-Euroscore-Wert ergeben ein eher niedrigeres Risikoprofil der HLTx-Patienten (Abb. 23). Hierbei gilt jedoch zu beachten, dass die Berechnung des Euroscore vornehmlich für Herzinfarktpatienten geeignet ist.



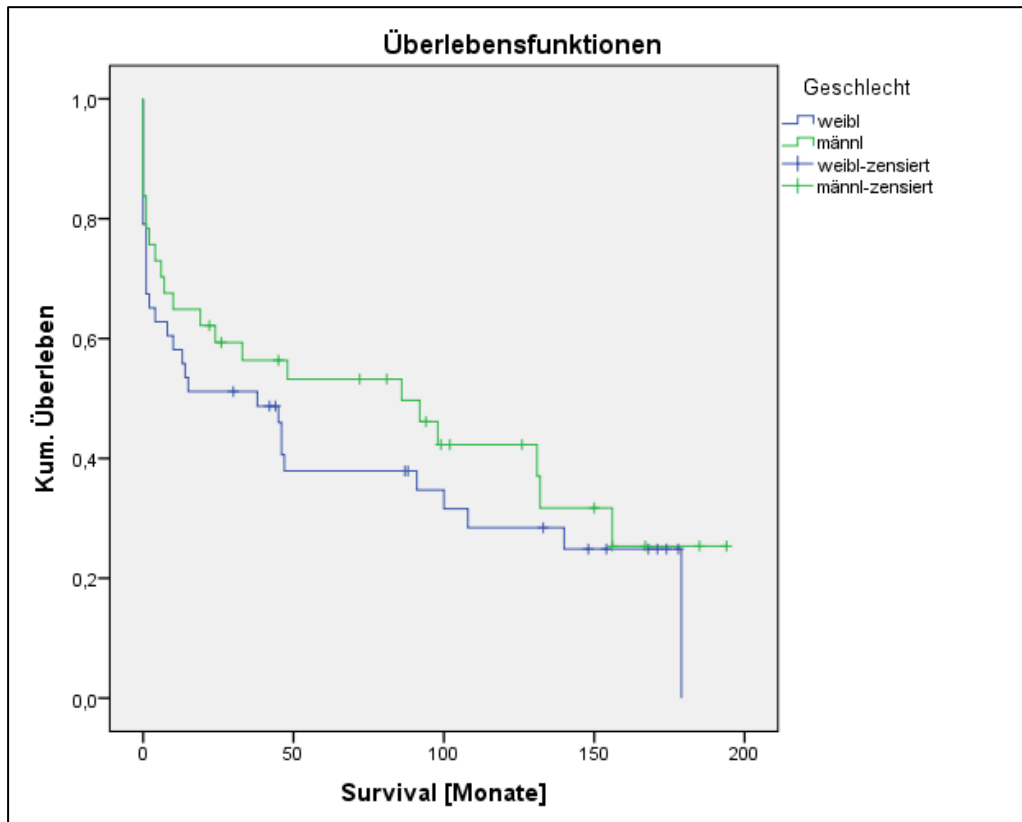
Euroscore-Werte Übersicht
Abb. 23

4.4.2 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Das mittlere Überleben der weiblichen HLTx-Patienten (n=43) beträgt $66,5 \pm 11,82$; [0-179] Monaten. Das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall beträgt [43,32-89,66]; 27,9% (n=12) der weiblichen HLTx-Patienten waren zum Ende der Datenerhebung im August 2010 am Leben.

Betrachtet man dagegen die männlichen HLTx-Patienten (n= 37), erhält man eine mittlere Überlebenszeit von $87,6 \pm 13,70$; [0-194] Monaten; das entsprechende 95%-Konfidenzintervall dieser Gruppe liegt bei [60,77-114,49]; n=14 Patienten (37,8%) wurden zensiert, da sie zum Zeitpunkt August 2010 am Leben waren (Abb. 24; siehe Seite 43).

Sowohl bei der Frauen-Gruppe als auch in der Männer-Gruppe sind innerhalb des ersten Jahres die meisten der Patienten verstorben (weiblich n= 18 (42%); männlich n= 13 (35%)).



Kaplan-Meier-Kurve: Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts
Abb. 24

Das mittlere Überleben zwischen Männern und Frauen war statistisch gesehen nicht signifikant ($p=0,330$).

Das 1-, 3-, 5- und 10-Jahresüberleben zwischen diesen beiden Patientengruppen ebenfalls statistisch nicht signifikant (Abb. 25).

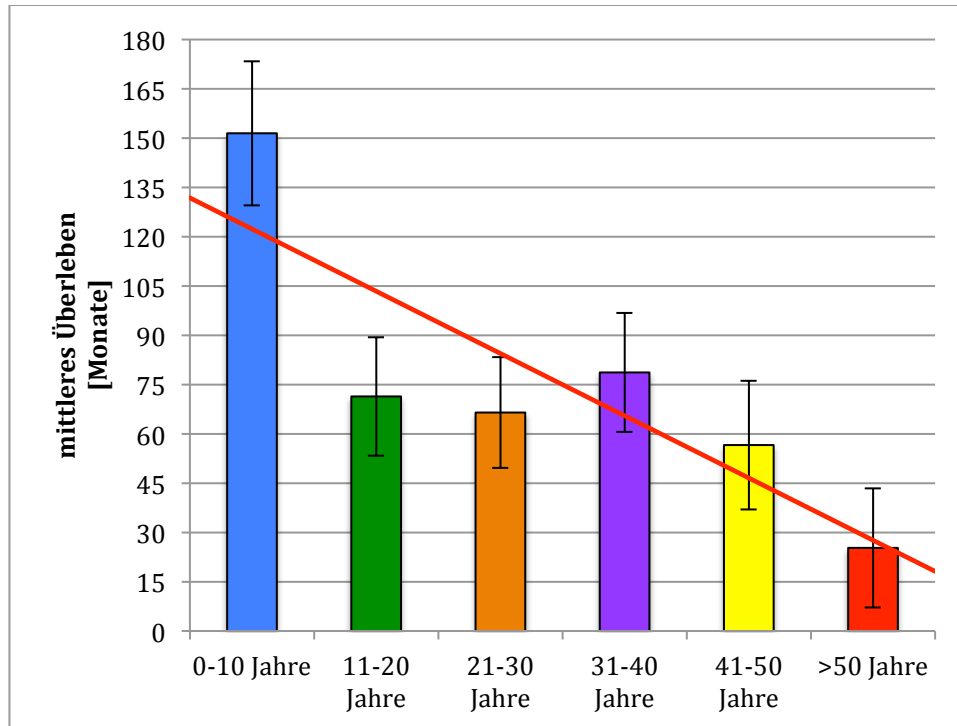
	WEIBLICH		MÄNNLICH	
	<u>Rate</u>	<u>95%-CI</u>	<u>Rate</u>	<u>95%-CI</u>
<u>1-JÜR</u>	0,58	0,78- 0,39	0,65	0,84- 0,46
<u>3-JÜR</u>	0,51	0,73- 0,29	0,56	0,79- 0,34
<u>5-JÜR</u>	0,37	0,63- 0,11	0,53	0,77- 0,29
<u>10-JÜR</u>	0,28	0,57- (-0,02)	0,41	0,73- 0,09

Überlebensraten beider Geschlechter
Abb. 25

Die Datenvollständigkeit bzgl. des Überlebens der männlichen und weiblichen HLTx-Patienten lag bei beiden Geschlechtergruppen bei 100% ($n=80$).

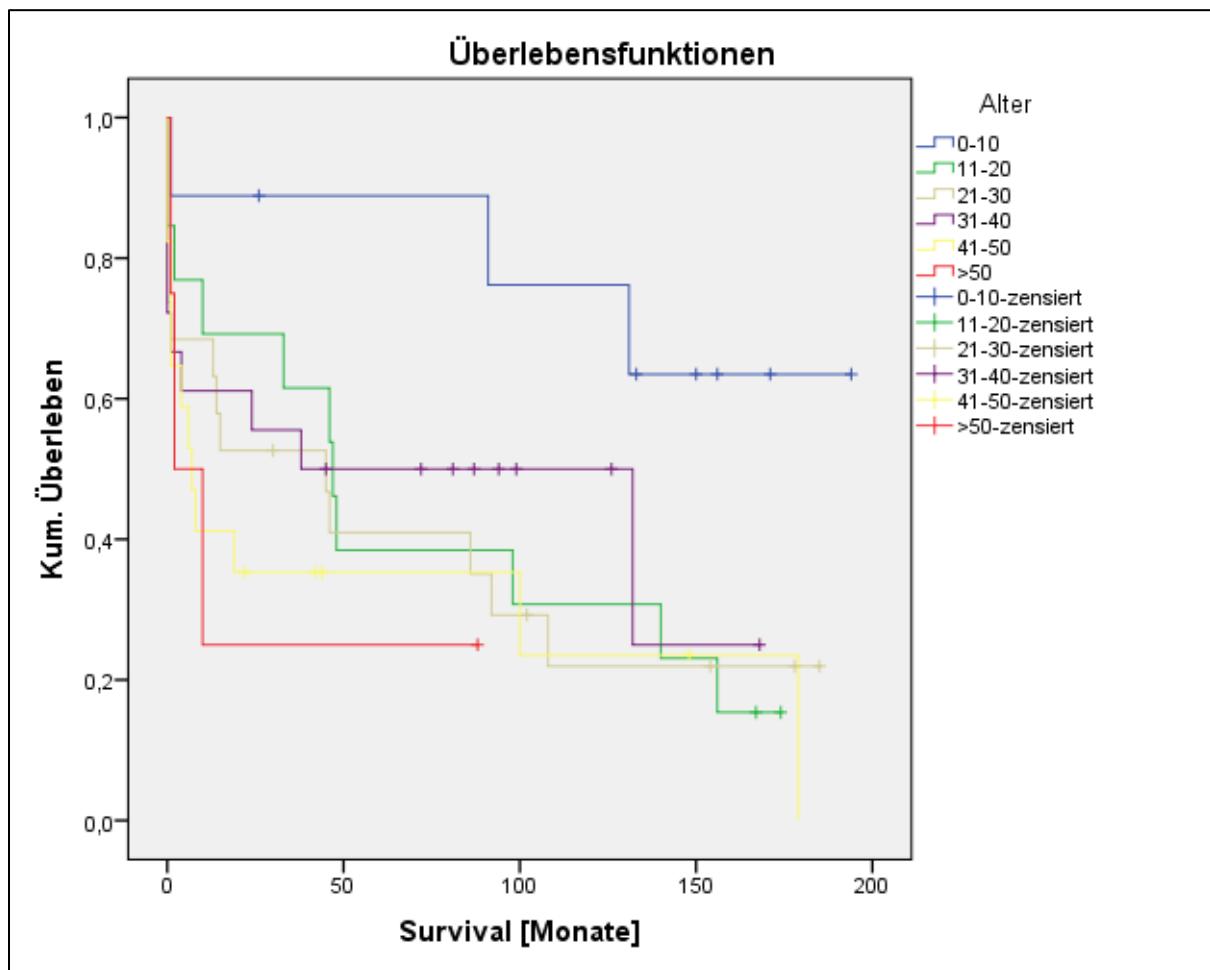
4.4.3 Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Insgesamt betrachtend nimmt das mittlere Überleben mit zunehmendem Alter stetig ab. Demnach zeigen die 0-10 jährigen HLTx-Patienten mit $151,5 \pm 22,05$, [1-194] Monaten die höchste mittlere Überlebensrate, wohin gegen die Patientengruppe der über 50 Jährigen das schlechteste mittlere Überleben aufweisen (Abb. 26). Die rot markierte Trendlinie hat die Steigung $y = -18,949x + 141,32$.



Mittleres Überleben in Abhängigkeit des Alters
Abb. 26

Die Unterschiede hinsichtlich des mittleren Überlebens zwischen den einzelnen Altersgruppen waren jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,174$) (Abb. 27; siehe Seite 45).



Kaplan-Meier-Kurve: Überleben in Abhängigkeit des Alters
Abb. 27

Ebenso ist auch das 1-, 3-, 5- und 10-Jahresüberleben statistisch gesehen im Gruppenvergleich nicht signifikant (Abb. 28).

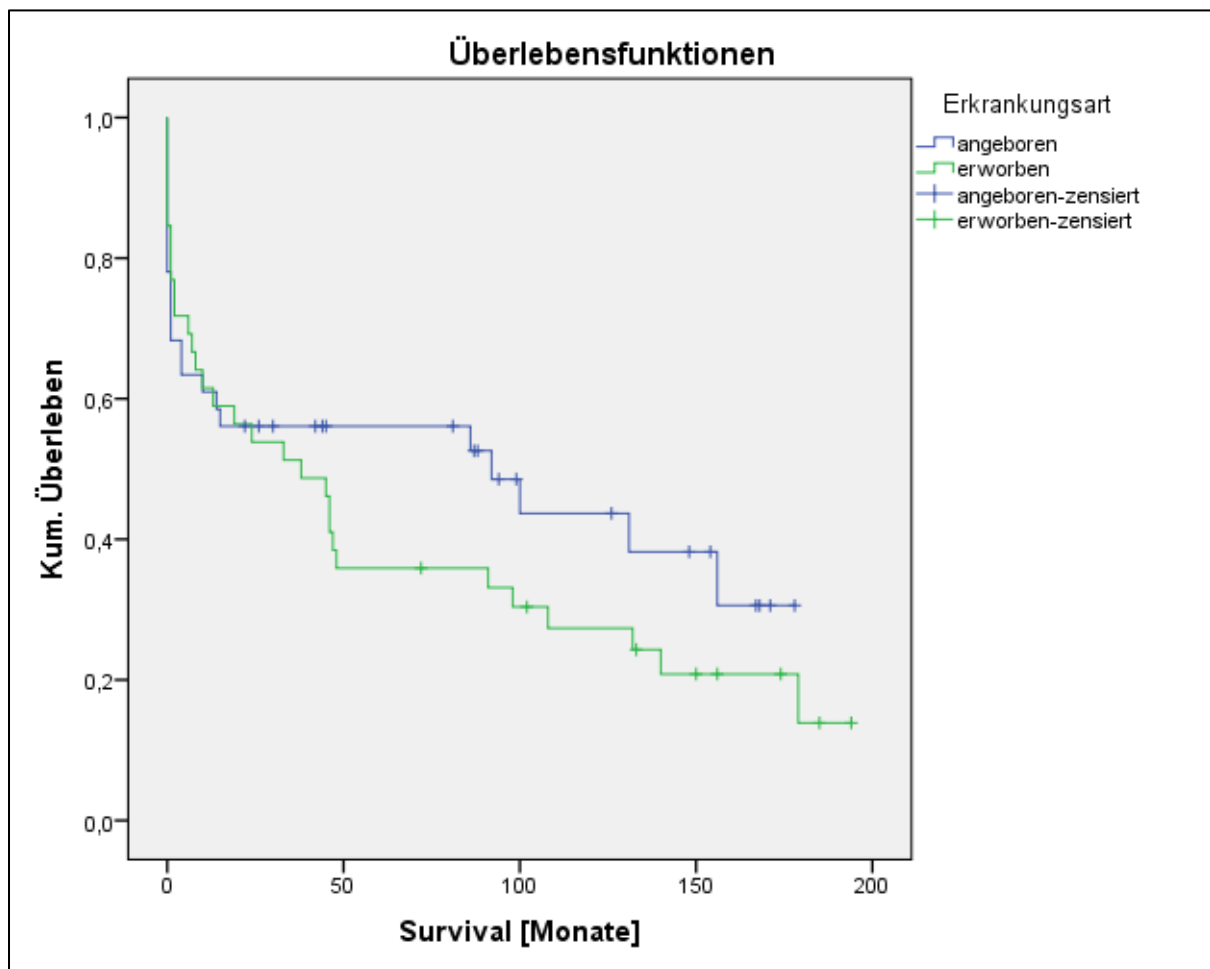
	0-10 Jahre		11-20 Jahre		21-30 Jahre		31-40 Jahre		41-50 Jahre		>50 Jahre	
	Rate	95%-CI	Rate	95%-CI	Rate	95%-CI	Rate	95%-CI	Rate	95%-CI	Rate	95%-CI
1-JÜR	0,89	1,11-0,67	0,69	0,99-0,39	0,68	0,94-0,43	0,61	0,90-0,32	0,41	0,78-0,05	0,25	1,10- (-0,60)
3-JÜR	0,89	1,12-0,66	0,62	0,95-0,28	0,53	0,85-0,20	0,56	0,86-0,25	0,34	0,76- (-0,07)	0,25	1,10- (-0,60)
5-JÜR	0,89	1,12-0,66	0,39	0,81- (-0,04)	0,41	0,77-0,05	0,49	0,84-0,15	0,34	0,88- (-0,19)	0,25	1,10- (-0,60)
10-JÜR	0,76	1,10-0,42	0,31	0,76- (-0,15)	0,22	0,69- (-0,25)	0,49	1,06- (-0,07)	0,23	0,81- (-0,35)	0,00	---

Überlebensraten in Abhängigkeit des Alters inklusive der 95%-CI
Abb. 28

4.4.4 Überlebensvergleich kongenitalen und erworbene Erkrankungen

Innerhalb der Patientengruppe mit angeborenen Erkrankungen beträgt das mittlere Gesamtüberleben $86,4 \pm 12,78$; [0-178] Monaten; das entsprechende 95%-Konfidenzintervall liegt bei [61,32-111,40]. Demgegenüber beträgt die mittlere Überlebenszeit der Gruppe mit erworbenen Erkrankungen $66,9 \pm 11,88$; [0-198] Monaten; das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall beträgt [43,62-90,20]. Insgesamt wurden bis zum Zeitpunkt August 2010 in der Gruppe der kongenitalen Erkrankungen 18,4% HLTx-Patienten (n=7) zensiert; in der Gruppe der angeborenen Erkrankungen waren es 43,9% (n=18).

Das mittlere Überleben nach einer kombinierten HLTx war im Vergleich beider Patientengruppen statistisch nicht signifikant ($p=0,315$) (Abb. 29).



Kaplan-Meier-Kurve: Überleben angeborener vs. erworbener Transplantationsursachen

Abb. 29

Im Vergleich der beiden Patientengruppen hinsichtlich der jeweiligen Jahresüberlebensraten ähneln sich die Ergebnisse; ein signifikanter Unterschied ist nicht zu erkennen (Abb. 30).

	Angeborene Erkrankungen		Erworbene Erkrankungen	
	Rate	95%-CI	Rate	95%-CI
1-JÜR	0,62	0,81-0,42	0,62	0,81-0,42
3-JÜR	0,60	0,78-0,34	0,51	0,73-0,29
5-JÜR	0,60	0,82-0,30	0,36	0,61-0,11
10-JÜR	0,46	0,79-0,14	0,27	0,56- (-0,02)

Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit der Erkrankungsursache inklusive der 95%-CI
Abb. 30

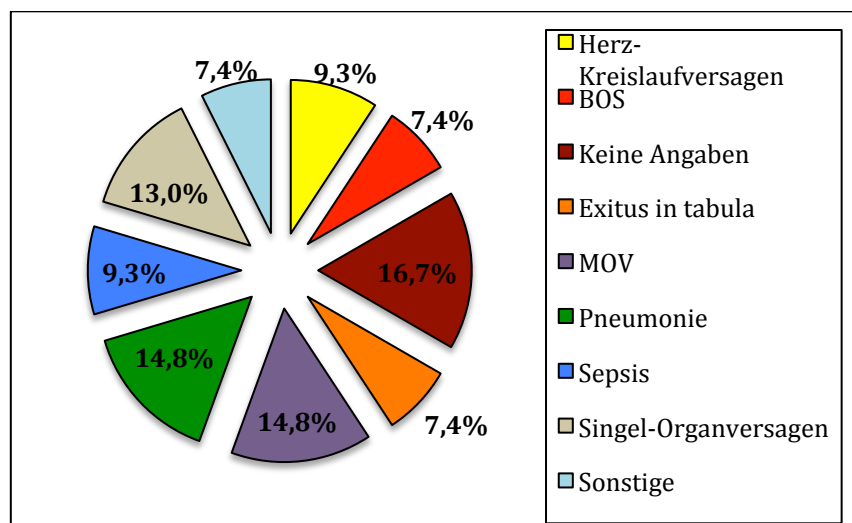
4.5 Todesursache nach HLTx

Von den bis August 2010 verstorbenen HLTx-Patienten verstarben die meisten Patienten an einem Multiorganversagen (MOV) (14,8%). Die dokumentierten MOV waren in unterschiedlicher Häufigkeit Leber-Nierenversagen, Nieren-Lungen-Gerinnungsversagen, Leber-Rechtsherzversagen, sowie Herz-Lungenversagen.

Eine Pneumonie war ebenfalls in 14,8% der Fälle als Todesursache aufgeführt. Innerhalb dieser Gruppe verstarben n=3 Patienten an einer Aspergillus-Pneumonie. Weitere häufige Todesursachen waren mit abnehmender Häufigkeit ein Single-Organversagen (13,0%), eine Sepsis (9,3%), ein Herz-Kreislaufversagen (9,3%), und BOS (7,4%).

Ebenfalls 7,4% der HLTx-Patienten verstarben bereits intraoperativ.

Die Todesursache akute Lungenblutung, akutes Lungen-Kreislaufversagen, sowie ein Suizid sind unter dem Punkt „Sonstige“ zusammengefasst. Der prozentuale Anteil beträgt 7,4% (Abb. 31).



Todesursachenverteilung der Organempfänger

Abb. 31

Die Todesursache Multiorganversagen trat eher im frühen postoperativen Verlauf auf; eine Pneumonie oder BOS als Todesursache dagegen eher im späteren postoperativen Verlauf.

Die Datenvollständigkeit bzgl. der Todesursache der verstorbenen HLTx-Patienten liegt bei 83,8% (n=67).

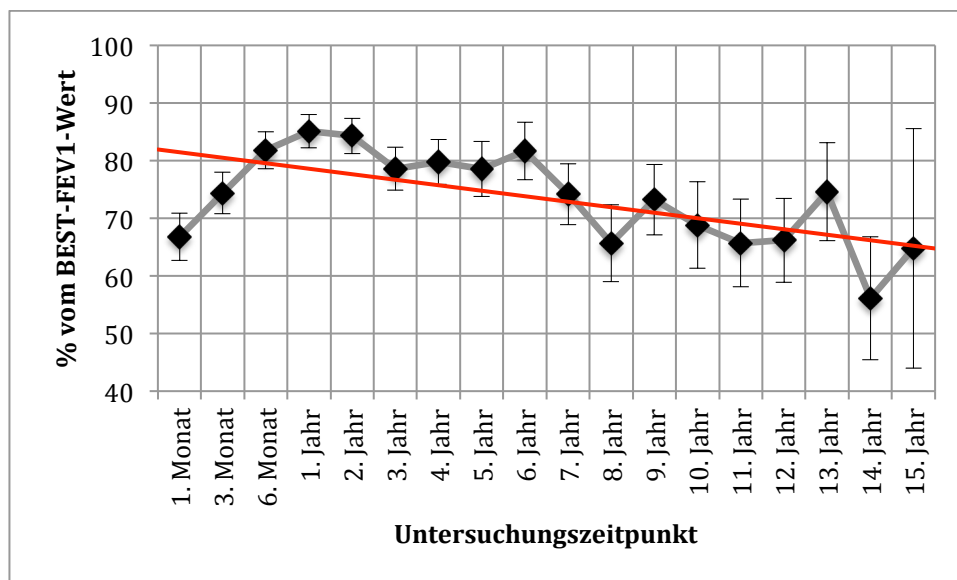
4.6 Lungenfunktion nach HLTx

4.6.1 Best-FEV1

Der beste prozentuale BEST-FEV-1-Durchschnittswert, der postoperativ errechnet werden konnte, wurde im 1. Posttransplantationsjahr erzielt und beträgt $85,1 \pm 2,9$; [36-100]%.

Der schlechteste prozentuale BEST-FEV-1-Wert wurde dagegen im 14. Jahr nach der kombinierten HLTx festgestellt. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt liegt das entsprechende Ergebnis bei $56,1 \pm 10,7$; [24-91]%.

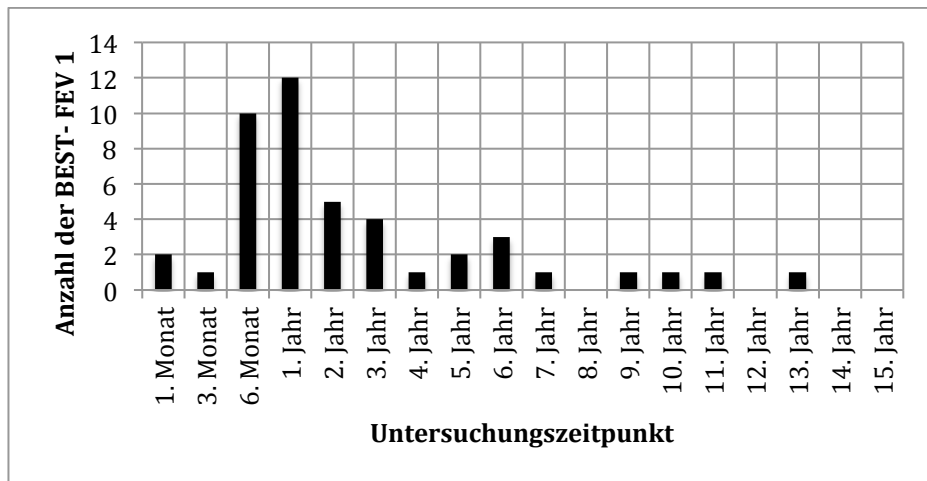
Gesamt betrachtend verbessert sich die Lungenfunktion bis zum ersten Jahr nach der kombinierten HLTx. Von diesem Zeitpunkt an nimmt die Leistungsfähigkeit bzw. der prozentuale BEST-FEV-1-Wert im Durchschnitt kontinuierlich ab (Trendlinie $y = -0,9548x + 82,426$) (Abb. 32).



Prozentualer Durchschnittswert im Verhältnis zum Best-FEV-1-Wert in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 32

Am Häufigsten wurde ein BEST-FEV-1-Ergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt im 1. Jahr nach der kombinierten HLTx erzielt ($n=12$). Bereits im 6. Posttransplantationsmonat konnte ein ähnliches Ergebnis verzeichnet werden, wohingegen zu allen andern Untersuchungszeitpunkten eine deutlich geringere Anzahl an BEST-FEV-1-Ergebnissen erzielt werden konnte (Abb. 33; siehe Seite 50).



Anzahl der BEST-FEV-1 in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 33

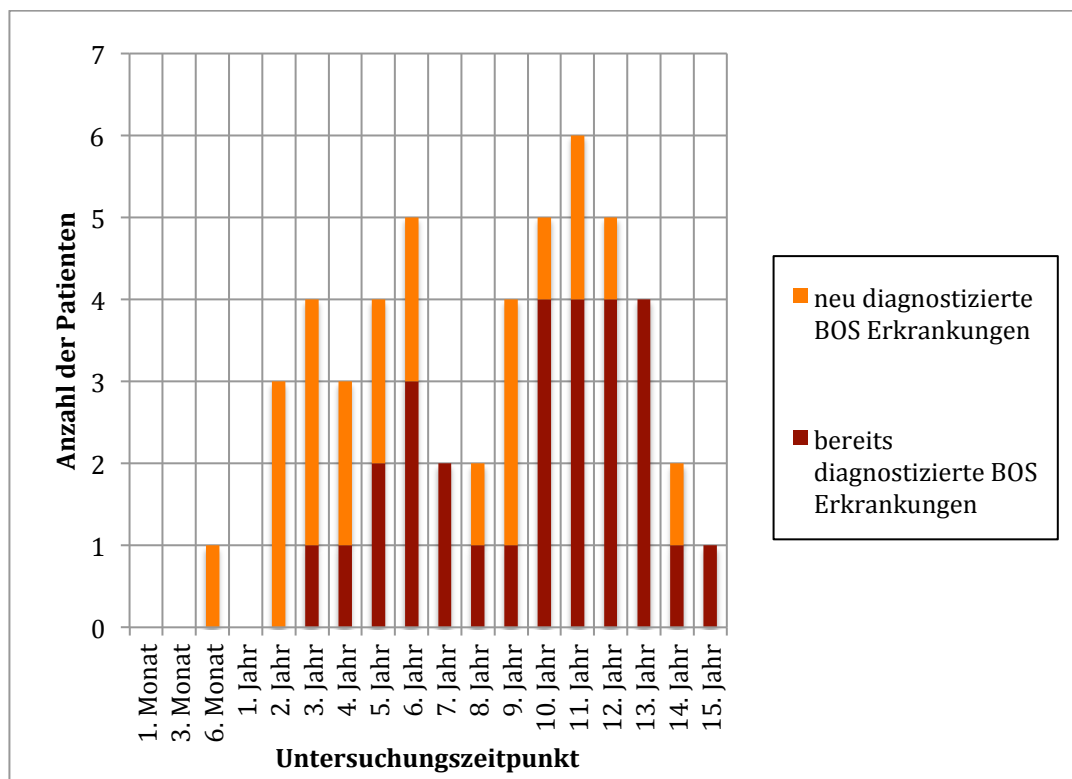
Die Vollständigkeit der erhobenen FEV-1-Werte liegt insgesamt bei 51,0 [0-100]%. Der bestdokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 15. Jahr nach der kombinierten HLTx (100%); der geringste Prozentanteil hinterlegter Daten lag im 1. Posttransplantationsmonat vor (36,9%) (Abb. 34).

<u>Untersuchungszeitpunkt</u>	<u>Anzahl lebender Patienten</u>	<u>Anzahl vorhandener Datensätze</u>	<u>%-Anteil der vorhandenen Datensätze</u>
1. Monat	65	24	36,9
3. Monat	56	32	57,1
6. Monat	54	37	68,5
1. Jahr	49	40	81,6
2. Jahr	43	35	81,4
3. Jahr	39	31	79,5
4. Jahr	30	25	83,3
5. Jahr	29	23	79,3
6. Jahr	29	21	72,4
7. Jahr	27	21	77,8
8. Jahr	23	16	69,6
9. Jahr	19	15	78,9
10. Jahr	18	13	72,2
11. Jahr	16	12	75,0
12. Jahr	14	11	78,6
13. Jahr	10	9	90,0
14. Jahr	8	7	87,5
15. Jahr	3	3	100,0

BEST-FEV-1- Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 34

4.6.2 BOS

Die meisten BOS-Neuerkrankungen (n=3) traten jeweils im 2. und 3., sowie im 9. Posttransplantationsjahr auf, wohingegen im 1. und 3. Monat, ebenso wie im 7. und 15. Jahr nach der kombinierten HLTx keine BOS-Neuerkrankung diagnostiziert werden konnte (Abb. 35).



Anzahl der BOS-Neuerkrankungen in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 35

Insgesamt lag der prozentuale Anteil der an BOS erkrankten HLTx-Patienten im 11. Jahr nach der kombinierten Transplantation von Herz und Lunge am höchsten (37,5%). Einen ähnlich hohen Anteil an BOS-Erkrankungen ergab die Auswertung im 12. Posttransplantationsjahr (35,7%), im darauffolgenden 13. Jahr nach HLTx (36,4%), sowie im 15. Jahr nach kombinierter Transplantation (33,3%) (Abb. 36; siehe Seite 52).

Bezogen auf den durchschnittlichen Schweregrad der BOS-Erkrankung lag im 15. Jahr nach der kombinierten HLTx der höchste Schweregrad der Erkrankung vor (BOS-Grad $3,0 \pm 0,00$; [3]). Sowohl im 7., als auch im 14. Posttransplantationsjahr ergaben entsprechende Untersuchungen jeweils einen durchschnittlichen BOS-Grad $2,0 \pm 1,00$; [1-3]. Die geringsten BOS-Grade wurden im Laufe der ersten Untersuchungszeitpunkte nach der kombinierten HLTx gefunden (Abb. 36; siehe Seite 52).

Untersuchungszeitpunkt	Anzahl vorhandener Datensätze	Anzahl BOS-Fälle	BOS-% Anteil	Durchschnittl. BOS-Grad
1. Monat	41	0	0	0
3. Monat	38	0	0	0
6. Monat	46	1	1,8	1,0±0,00; [1]
1. Jahr	41	0	0	0
2. Jahr	39	3	6,8	1,0±0,00; [1]
3. Jahr	29	4	9,8	1,0±0,00; [1]
4. Jahr	23	3	9,1	1,0±0,00; [1]
5. Jahr	23	4	12,9	1,0±0,00; [1]
6. Jahr	22	5	16,1	1,4±0,40; [1-3]
7. Jahr	22	2	6,7	2,0±1,00; [1-3]
8. Jahr	18	2	8,3	1,0±0,00; [1]
9. Jahr	15	4	21,1	1,0±0,00; [1]
10. Jahr	12	5	29,4	1,4±0,40; [1-3]
11. Jahr	12	6	37,5	1,8±0,40; [1-3]
12. Jahr	12	5	35,7	1,2±0,20; [1-2]
13. Jahr	10	4	36,4	1,25±0,25; [1-2]
14. Jahr	6	2	25	2,0±1,00; [1-3]
15. Jahr	3	1	33,3	3,0±0,00; [3]

BOS- Daten in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 36

Zur medikamentösen Therapie des BOS fanden neben der Gabe von Langzeitsauerstoff auch Zithromax, Roxithromycin, Oxis, Myambutol, Sultanol, Atrovent oder Spiriva bzw. eine Kombination dieser Medikamente ihren Einsatz.

In einigen Fällen bestand die medikamentöse Therapie des BOS in einer Umstellung der bis dato verwendeten immunsuppressiven Medikamentenkombination.

Als chirurgische Maßnahme stellt selbstverständlich auch eine Re-Transplantation zur Verfügung. Insgesamt wurden n=7 Patienten zur LTx gelistet, wobei laut Aktenlage sich ein Patient entschieden gegen eine erneute Transplantation ausgesprochen hat.

Die Datenvollständigkeit bzgl. der Entwicklung eines bronchiolitis obliterans syndroms (BOS) liegt bei 55,4 [0-100]%. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 15. Jahr nach der kombinierten HLTx (100%); der geringste Prozentanteil an hinterlegten Daten betraf den ersten Monat nach der Transplantation (53,9%) (Abb. 37; siehe Seite 53).

Untersuchungszeitpunkt	Anzahl lebender Patienten	Anzahl vorhandener Datensätze	%-Anteil der vorhandenen Datensätze
1. Monat	76	41	53,9
3. Monat	57	38	66,7
6. Monat	55	46	83,6
1. Jahr	49	41	83,7
2. Jahr	44	39	88,6
3. Jahr	41	29	70,7
4. Jahr	33	23	69,7
5. Jahr	31	23	74,2
6. Jahr	31	22	71,0
7. Jahr	30	22	73,3
8. Jahr	24	18	75,0
9. Jahr	19	15	78,9
10. Jahr	17	12	70,6
11. Jahr	16	12	75,0
12. Jahr	14	12	85,7
13. Jahr	11	10	90,9
14. Jahr	8	6	75,0
15. Jahr	3	3	100,0

BOS- Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 37

4.7 Herzfunktion nach HLTx

Bei der Beurteilung der Funktionsentwicklung des Herzens im postoperativen Verlauf liegt an dieser Stelle der Fokus sowohl auf dem LV-EDD-Wert, als auch auf dem LV-EF-Wert. Diese beiden Parameter werden im Folgenden analysiert und beurteilt. Weiterhin wird ein mögliches Herzvitium der Tricuspidal-, Mitral- und/oder Aortenklappe untersucht.

4.7.1 LV-EDD

Der höchste ermittelte Durchschnitts-LV-EDD-Wert wurde im 13. Jahr nach der Transplantation erzielt ($48,9 \pm 18,5$; [44-60] mm). Ähnlich hohe Durchschnittswerte wurden auch im 5. und 14. Posttransplantationsjahr erzielt ($48,4 \pm 11,7$; [37-60] mm bzw. $48,0 \pm 24,0$; [42-54] mm). Der im Durchschnitt niedrigste LV-EDD-Wert wurde vor Entlassung auf Normalstation („last on ICU“) ermittelt und betrug $39,0 \pm 11,8$; [21-46] mm.

Insgesamt steigen die durchschnittlichen LV-EDD-Werte im postoperativen Verlauf an und stagnieren mit geringfügigen Schwankungen auf einem Durchschnittswert von 46- 47 mm (Abb. 38).

Untersuchungszeitpunkt	Anzahl lebender Patienten	Anzahl vorhandener Datensätze	%-Anteil der vorhandenen Datensätze	Mittelwert [mm]	SEM
Last on ICU	76	11	14,5	39,0	11,8
1. Monat	66	26	39,4	40,8	8,0
3. Monat	57	29	50,9	42,8	7,9
6. Monat	55	29	52,7	45,1	8,4
1. Jahr	49	31	63,3	46,0	8,3
2. Jahr	44	31	70,5	45,5	8,2
3. Jahr	41	29	70,7	45,7	8,5
4. Jahr	33	24	72,7	43,6	8,9
5. Jahr	31	17	54,8	48,4	11,7
6. Jahr	31	18	58,1	46,5	11,0
7. Jahr	30	19	63,3	44,9	10,3
8. Jahr	24	17	70,8	44,2	10,7
9. Jahr	19	14	73,7	47,4	12,7
10. Jahr	17	11	64,7	43,0	13,0
11. Jahr	16	11	68,8	47,3	14,3
12. Jahr	14	8	57,1	46,6	16,5
13. Jahr	11	7	63,6	48,9	18,5
14. Jahr	8	4	50,0	48,0	24,0
15. Jahr	3	2	66,7	47,0	33,2

LV-EDD- Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 38

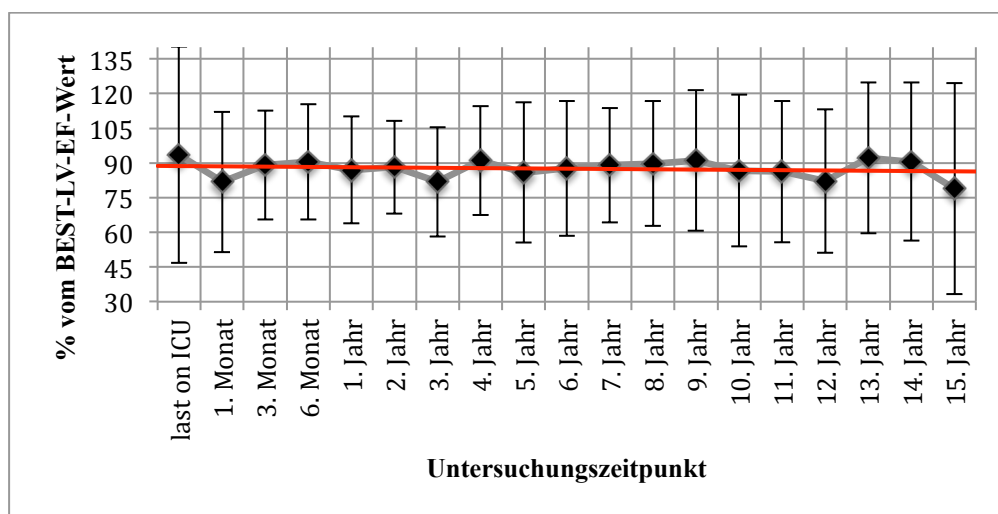
Die Datenvollständigkeit bezogen auf die LV-EDD-Werte liegt bei 41,3; [0-100]%. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 9. Jahr nach der kombinierten HLTx (73,7%); der geringste Prozentanteil hinterlegter Daten war während des Aufenthaltes auf der Intensivstation (14,5%) (Abb. 38; siehe Seite 54).

4.7.2 LV-EF

Während des Aufenthaltes auf der Intensivstation beträgt der durchschnittliche prozentuale BEST-LV-EF $93,6 \pm 46,8$; [74-100]%. Dies ist zugleich das beste Ergebnis, das im Laufe der jeweiligen Routineuntersuchungen erzielt werden konnte. Hierbei gilt jedoch festzuhalten, dass die Vollständigkeit der Daten zu diesen Untersuchungszeitpunkt bei 5,3% liegt, was einer Fallzahl von $n=4$ gleichkommt. Mit einer der Hauptursachen für diesen Sachverhalt ist die häufig schlechte Beurteilbarkeit nach dem operativen Eingriff. So wurde zwar in den meisten Fällen die entsprechende Untersuchung durchgeführt, jedoch war es laut Akten bzw. Untersuchungsbogen nicht möglich, entsprechende Werte zu erheben.

Das verhältnismäßig schlechteste Durchschnittsergebnis bezogen auf die LV-EF wurde zum Zeitpunkt 15 Jahre nach der HLTx erzielt ($78,9 \pm 45,6$; [68-91]%). Auch hierbei gilt festzuhalten, dass lediglich $n=3$ Patienten zur Berechnung zur Verfügung standen und diese Ergebnisse daher nur mit gewisser Vorsicht zu bewerten sind.

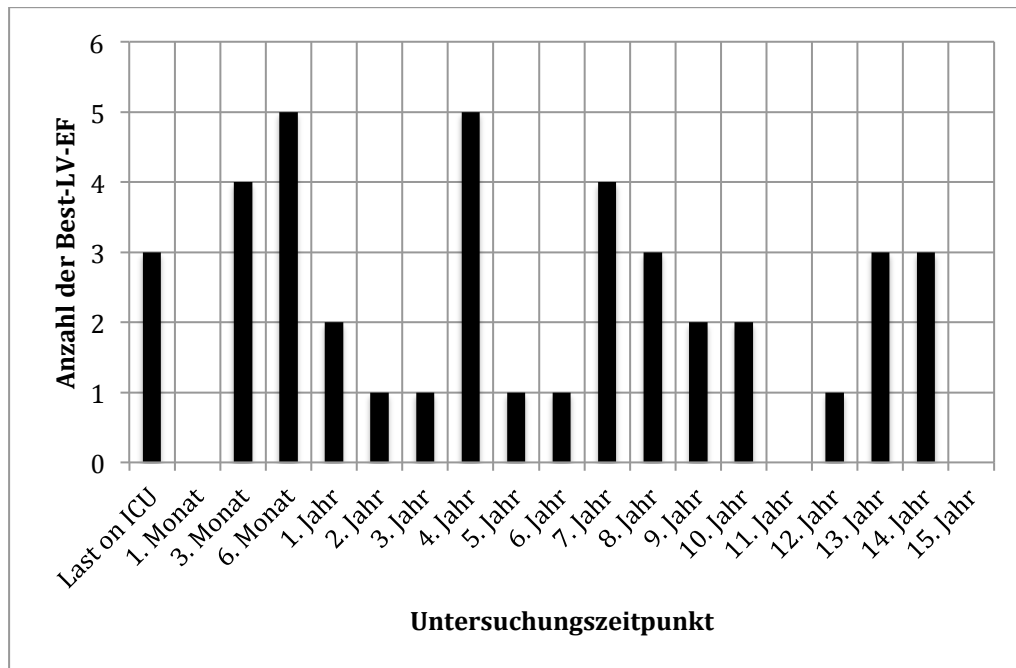
Insgesamt betrachtet liegen die durchschnittlichen LV-EF-Werte der jeweiligen Untersuchungszeitpunkte stets sehr nahe beieinander, nehmen jedoch im Laufe des Analysezeitraumes geringfügig ab (Trendlinie $y = -0,127x + 88,791$) (Abb. 39).



prozentualer Durchschnittswert im Verhältnis zum Best-LV-EF-Wert in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 39

Am Häufigsten wurde der prozentual beste LV-EF-Wert sowohl im 6. Monat, als auch im 4. Jahr nach HLTx (jeweils n=5), gefolgt von jeweils 4-maligem Best-LV-EF im 3. Monat und 3. Posttransplantationsjahr. Zum Untersuchungszeitpunkt im 1. Monat nach der Transplantation, sowie im 11. und 15. Jahr konnte keiner der HLTx-Patienten seinen individuellen Best-LV-EF-Wert erzielen (Abb. 40).



Anzahl der Best-LV-EF in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 40

Die Datenvollständigkeit der Befunddaten bzgl. der LV-EF-Werte liegt bei 26,5; [0-82] %. Der bestdokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 15. Jahr nach der kombinierten HLTx (100%); der geringste Prozentanteil hinterlegter Daten war während des Aufenthaltes auf der Intensivstation (5,3%) (Abb. 41; siehe Seite 57).

<u>Untersuchungszeitpunkt</u>	<u>Anzahl der lebenden Patienten</u>	<u>Anzahl der vorhandenen Datensätze</u>	<u>%-Anteil der vorhandenen Datensätze</u>
präoperativ	80	34	42,5
Last on ICU	76	4	5,3
1. Monat	66	7	10,4
3. Monat	57	14	24,6
6. Monat	55	13	23,6
1. Jahr	49	14	28,6
2. Jahr	44	19	43,2
3. Jahr	41	12	29,3
4. Jahr	33	15	45,5
5. Jahr	31	8	25,8
6. Jahr	31	9	29,0
7. Jahr	30	13	43,3
8. Jahr	24	11	45,8
9. Jahr	19	9	47,4
10. Jahr	17	7	41,2
11. Jahr	16	8	50,0
12. Jahr	14	7	50,0
13. Jahr	11	8	72,7
14. Jahr	8	7	87,5
15. Jahr	3	3	100,0

LV-EF- Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 41

4.7.3 Klappenvitien

Die Datenvollständigkeit bzgl. der Klappenvitien lagen bei der Beurteilung der Tricuspidalklappe insgesamt bei 48,1%; [0-100], bei der Mitralklappe insgesamt bei 47,1%; [0-100] und bei der Aortenklappe insgesamt bei 45,9%; [0-100] (Abb. 42, siehe Seite 58).

Laut Aktenlage betrafen die vorhandenen Herzvitien nahezu ausschließlich Klappeninsuffizienzen. Eine Stenose der oben genannten Herzklappen wurde lediglich in einem Fall dokumentiert.

Bei einem Patienten trat zusätzlich ein AV-Block 3° auf. Dieser wurde mit einem Herzschrittmacher therapiert.

Prinzipiell wurden die unterschiedlichen Klappeninsuffizienzen in die Schweregrade 1-4 unterteilt; lag keine Insuffizienz vor, so wurde folgerichtig der Wert 0 notiert.

Der prozentual gesehen am besten dokumentierte Untersuchungszeitpunkt ist bei allen drei Insuffizienztypen mit jeweils 100% Datenvollständigkeit das 15. postoperative Jahr (n=3

Patienten); das prozentual schlechteste Ergebnis liegt jeweils zum Untersuchungszeitpunkt auf der Intensivstation („last on ICU“) vor. Hierbei beträgt die Datenvollständigkeit aller drei Klappeninsuffizienzen jeweils 14,5%, dies entspricht einer Patientenzahl von n=11 (Abb. 42).

Datenvollständigkeit				
	Anzahl lebender Patienten	Tricuspidalklappeninsuffizienz [%]	Mitralklappeninsuffizienz [%]	Aortenklappeninsuffizienz [%]
präoperativ	80	55,0 (n=44)	53,8 (n=43)	53,8 (n=43)
last on ICU	76	14,5 (n=11)	14,5 (n=11)	14,5 (n=11)
1. Monat	66	37,9 (n=25)	33,3 (n=22)	36,4 (n=24)
3. Monat	57	61,4 (n=35)	61,4 (n=35)	56,1 (n=32)
6. Monat	55	60,0 (n=33)	60,0 (n=33)	56,4 (n=31)
1. Jahr	49	75,5 (n=37)	75,5 (n=37)	71,4 (n=35)
2. Jahr	44	72,7 (n=32)	70,5 (n=31)	63,6 (n=28)
3. Jahr	41	75,6 (n=31)	75,6 (n=31)	73,2 (n=30)
4. Jahr	33	69,7 (n=23)	69,7 (n=23)	69,7 (n=23)
5. Jahr	31	67,7 (n=21)	64,5 (n=20)	64,5 (n=20)
6. Jahr	31	64,5 (n=20)	64,5 (n=20)	67,7 (n=21)
7. Jahr	30	70,0 (n=21)	70,0 (n=21)	70,0 (n=21)
8. Jahr	24	70,8 (n=17)	70,8 (n=17)	70,8 (n=17)
9. Jahr	19	78,9 (n=15)	78,9 (n=15)	78,9 (n=15)
10. Jahr	17	76,5 (n=13)	76,5 (n=13)	76,5 (n=13)
11. Jahr	16	75,0 (n=12)	75,0 (n=12)	68,8 (n=11)
12. Jahr	14	64,3 (n=9)	64,3 (n=9)	64,3 (n=9)
13. Jahr	11	72,7 (n=8)	72,7 (n=8)	72,7 (n=8)
14. Jahr	8	75,0 (n=6)	75,0 (n=6)	75,0 (n=6)
15. Jahr	3	100,0 (n=3)	100,0 (n=3)	100,0 (n=3)

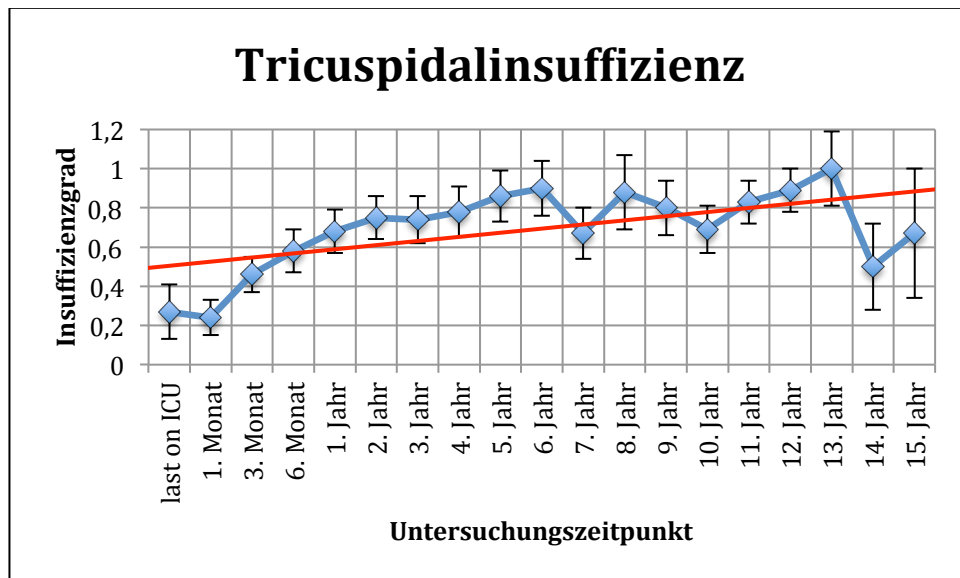
Datenvollständigkeit der Herzklappenbefunde in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 42

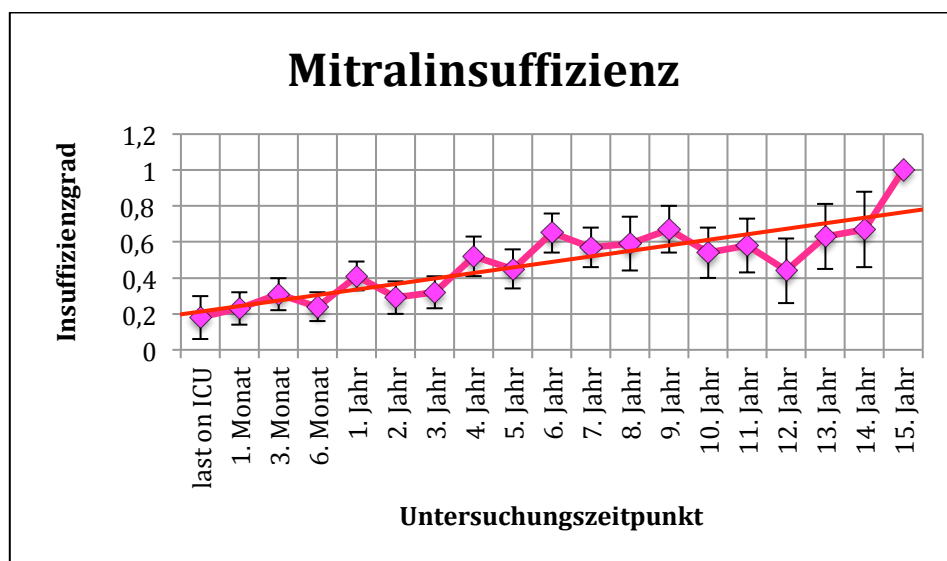
Im Durchschnitt lag zum präoperativen Zeitpunkt eine Tricuspidalinsuffizienz vom Grad $2,0 \pm 0,16$; [0-4], eine Mitralklappeninsuffizienz vom Grad $0,74 \pm 0,15$; [0-3] und eine Aortenklappeninsuffizienz vom Grad $0,23 \pm 0,09$; [0-2] vor. Zu diesem Zeitpunkt war der Insuffizienzgrad aller drei Klappen im Vergleich zu allen nachfolgenden Untersuchungsergebnissen am größten.

Bei der ersten Untersuchung („last on ICU“) nach der kombinierten HLTx betrug der Insuffizienzgrad der Tricuspidalklappe $0,27 \pm 0,14$; [0-1], der Grad der Mitralklappeninsuffizienz $0,18 \pm 0,12$; [0-1] und der der Aortenklappe $0,23 \pm 0,09$; [0-0]. Dies waren gleichzeitig auch die besten bzw. niedrigsten Insuffizienzgrade aller drei Herzklappen (Abb. 43- 45; siehe Seite 59- 60).

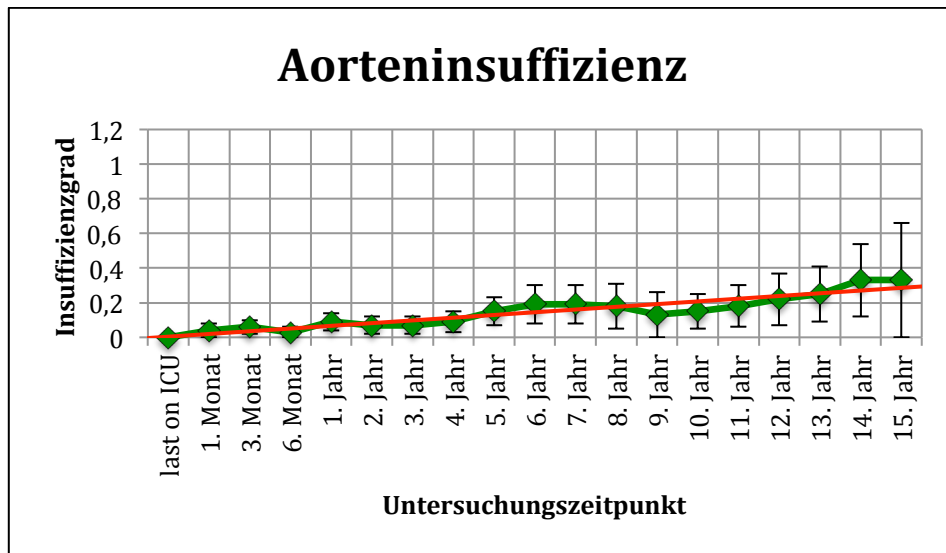
Gesamt betrachtet verschlechtert sich sowohl der ermittelte durchschnittliche Insuffizienzgrad der Tricuspidalklappe (Trendlinie: $y = 0,0211x + 0,4833$), als auch der der Mitral-, und der Aortenklappe im Laufe des Analysezeitraumes (MI-Trendlinie: $y = 0,0307x + 0,1819$; AI-Trendlinie: $y = 0,0157x - 0,0119$) (Abb. 43- 45; siehe Seite 59- 60).



Durchschnittlicher Grad der Tricuspidalklappeninsuffizienz in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 43

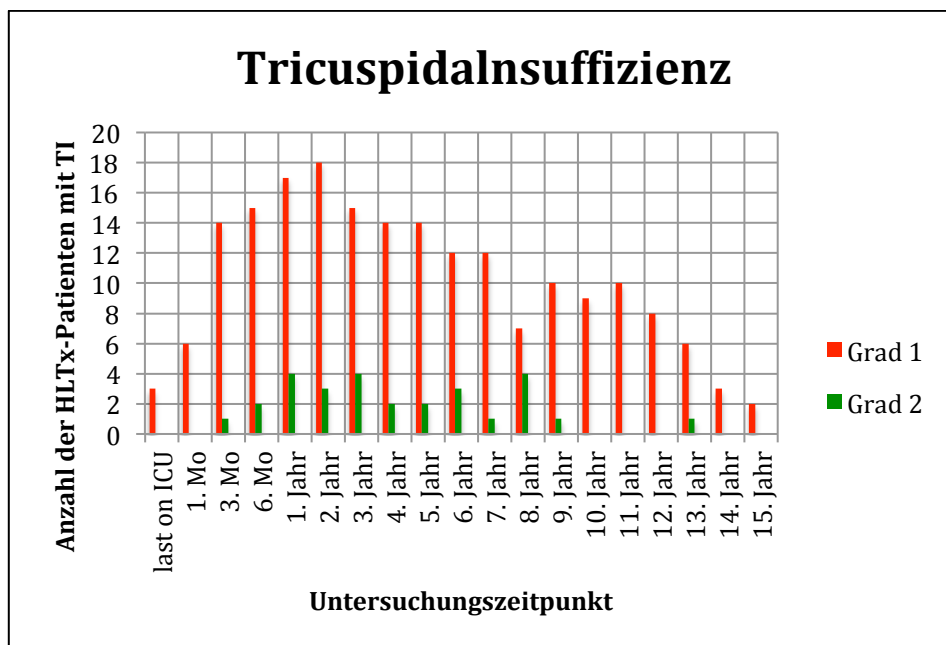


Durchschnittlicher Grad der Mitralklappeninsuffizienz in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 44



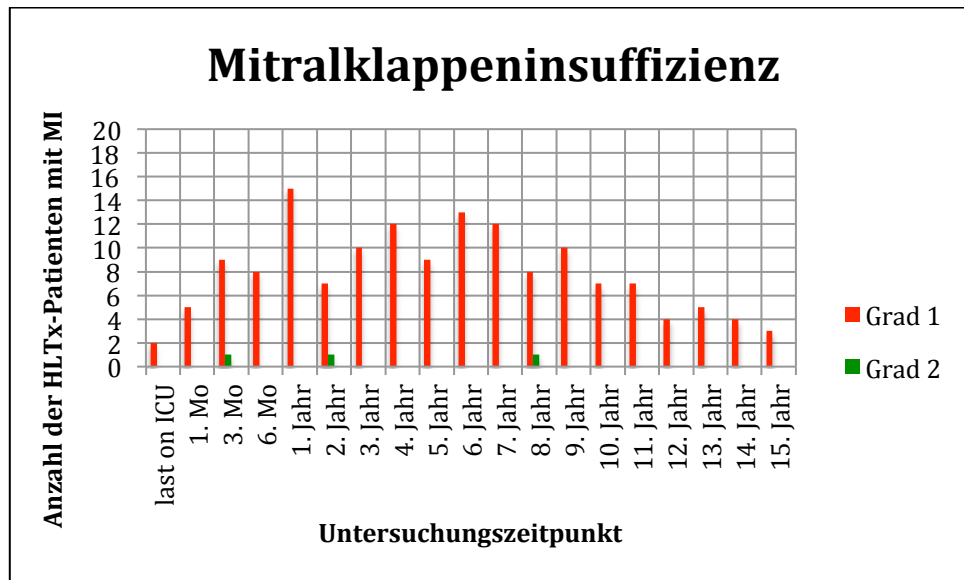
Durchschnittlicher Grad der Aortenklappeninsuffizienz in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 45

Präoperativ wurde, bezogen auf die Tricuspidalklappe, am häufigsten ein Insuffizienzgrad 2 diagnostiziert, wohingegen im gesamten Posttransplantationsverlauf ein Insuffizienzgrad 1 führend war. Eine Grad-4-Insuffizienz der Tricuspidalklappe wurde lediglich einmal präoperativ diagnostiziert (Abb. 46).



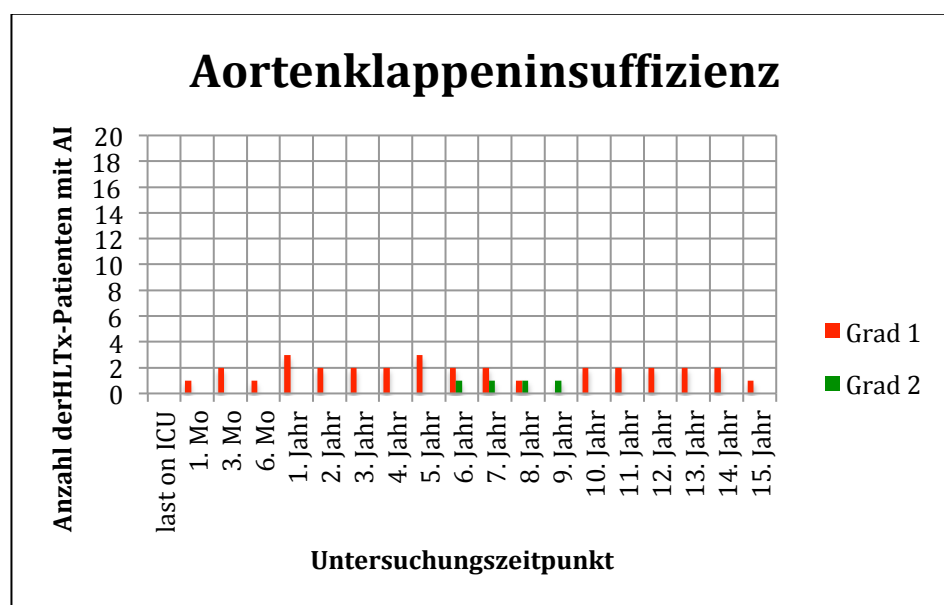
Anzahl der HLTx-Patienten mit TI in Abhängigkeit vom Schweregrad
Abb. 46

Bezogen auf die Mitralklappeninsuffizienz lag zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine Grad-1-Insuffizienz am häufigsten vor. Eine MI Grad 2 wurde vereinzelt im postoperativen Verlauf diagnostiziert (Abb. 47).



Anzahl der HL Tx-Patienten mit MI in Abhängigkeit vom Schweregrad
Abb. 47

Präoperative lag eine Aortenklappeninsuffizienz Grad 2 am häufigsten vor. Im postoperativen Verlauf dagegen eine AI Grad 1. Im Vergleich zu der o.g. TI oder MI trat die AI insgesamt jedoch deutlich seltener auf (Abb. 48).



Anzahl der HL Tx-Patienten mit AI in Abhängigkeit vom Schweregrad
Abb. 48

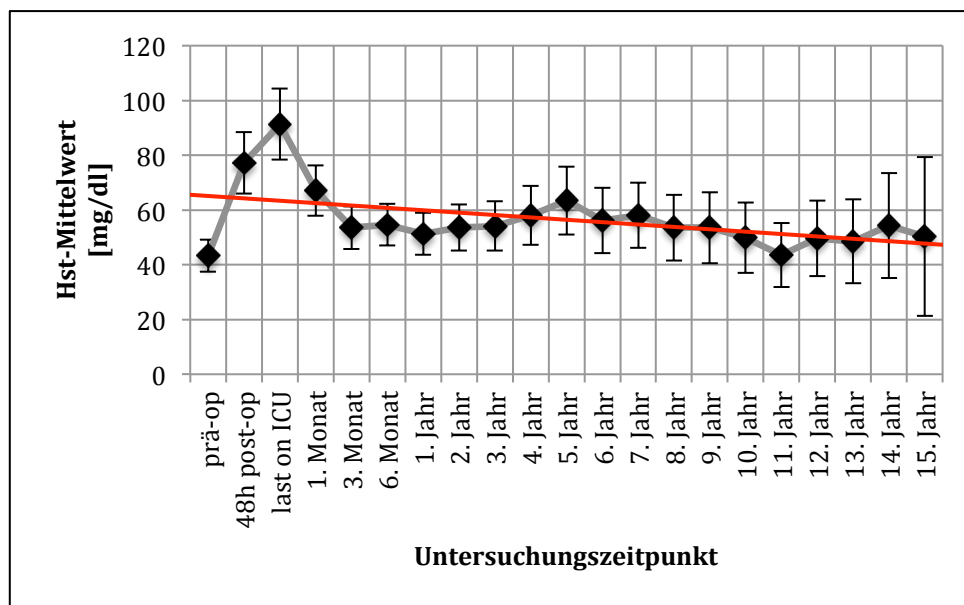
4.8 Nierenfunktion nach HLTx

Bei der Beurteilung der Nierenfunktion der HLTx-Patienten liegt der spezielle Fokus v.a. auf der Entwicklung der Harnstoffkonzentration, sowie der Kreatinin-Konzentration über die Zeit. Da einige Patienten im postoperativen Verlauf dialysepflichtig wurden, findet dieser Aspekt ebenfalls Eingang in die Datenanalyse.

4.8.1 Harnstoff

Der mit Abstand schlechteste bzw. höchste durchschnittliche Hst-Wert des Patientenkollektivs wurde bei der letzten Untersuchung während des Aufenthaltes auf der Intensivstation („last on ICU“) festgestellt ($91,3 \pm 12,9$; [2-313] mg/dl). Die beste bzw. geringste Hst-Konzentration wurde dagegen präoperativ gemessen ($43,3 \pm 5,8$; [10-142] mg/dl). Im postoperativen Verlauf lag die niedrigste Hst-Konzentration im 11. Jahr nach der HLTx vor ($43,5 \pm 11,6$; [22-87] mg/dl).

Gesamt betrachtet nimmt die Hst-Konzentration über den gesamten Analysezeitraum hinweg in der Tendenz ab (Trendlinie: $y = -0,8691x + 65,995$) (Abb. 49).



Mittelwert der Harnstoffkonzentration in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 49

Insgesamt lagen die Laborwerte bzgl. der Harnstoffkonzentration zu 73,5; [0-100]% vor. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 14. und 15. Jahr nach der kombinierten HLTx (100%); der geringste Prozentanteil hinterlegter Daten war zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Transplantation (61,8%) (Abb. 50; siehe Seite 63).

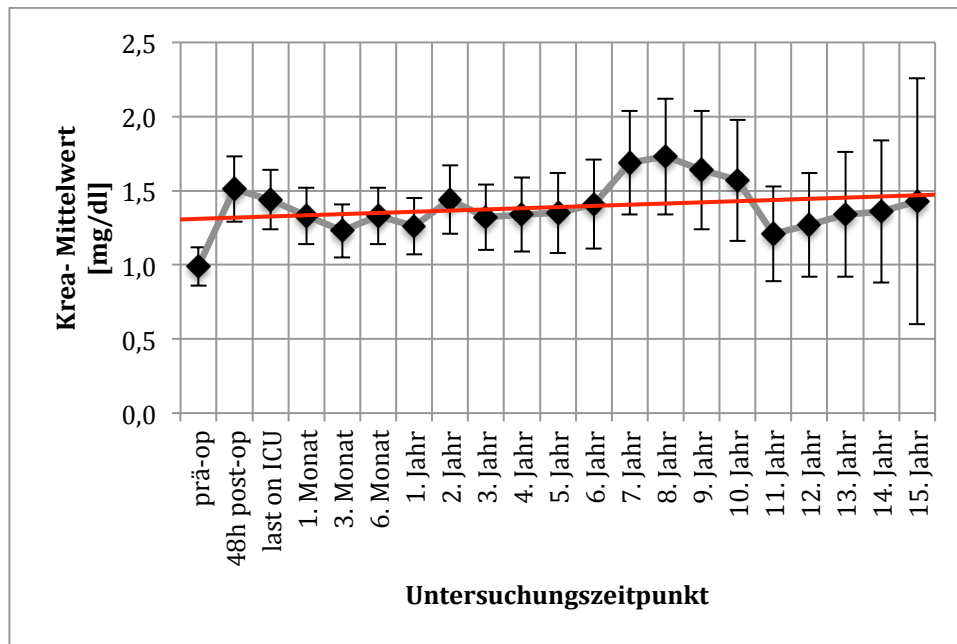
Untersuchungszeitpunkt	Anzahl der lebenden Patienten	Anzahl der vorhandenen Datensätze	%-Anteil der vorhandenen Datensätze
präoperativ	80	55	68,8
48h post-op	76	47	61,8
Last on ICU	76	50	65,8
1. Monat	66	53	77,9
3. Monat	57	47	82,5
6. Monat	55	51	92,7
1. Jahr	49	45	91,8
2. Jahr	44	40	90,9
3. Jahr	41	36	87,8
4. Jahr	33	29	85,3
5. Jahr	31	26	83,9
6. Jahr	31	22	73,3
7. Jahr	30	24	80,0
8. Jahr	24	20	83,3
9. Jahr	19	17	89,5
10. Jahr	17	15	88,2
11. Jahr	16	14	87,5
12. Jahr	14	13	92,9
13. Jahr	11	10	90,9
14. Jahr	8	8	100,0
15. Jahr	3	3	100,0

Harnstoff- Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 50

4.8.2 Kreatinin

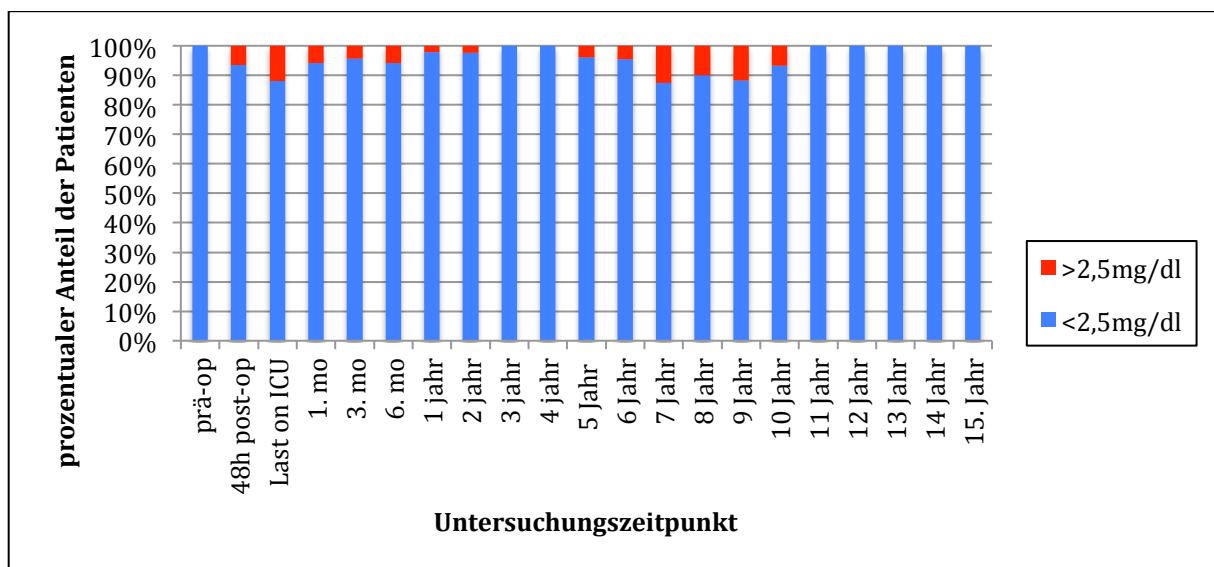
Die geringste durchschnittliche Serum-Kreatininkonzentration wurde präoperativ gemessen und beträgt $0,99 \pm 0,13$; [0,13-0,42] mg/dl. Der beste durchschnittliche Kreatininwert, der postoperativ erzielt werden konnte, lag zum Zeitpunkt der Routineuntersuchung im 11. Jahr nach HLTx vor ($1,21 \pm 0,32$; [0,80-1,80] mg/dl). Der höchste durchschnittliche Kreatininwert wurde im 8. Posttransplantationsjahr gemessen bzw. errechnet und beträgt $1,73 \pm 0,39$; [0,70-7,40] mg/dl.

Gesamt betrachtet nimmt die Serum-Kreatininkonzentration im Laufe des Analysezeitraumes zu. Die Trendlinie mit schwach-positiver Tendenz hat die Steigung $y = 0,0079x + 1,3027$ (Abb. 51; siehe Seite 64).



Mittelwert der Kreatininkonzentration in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 51

Betrachtet man nun den Analysezeitraum im Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit Serum-Kreatininwerten über 2,5mg/ dl, so gilt festzuhalten, dass bis auf drei Untersuchungszeitpunkte der entsprechende prozentuale Anteil der HLTx-Patienten unter 10% liegt. Lediglich während des Aufenthaltes auf der Intensiv („last on ICU“), sowie im 7. und 9. Posttransplantationsjahr liegen die Anteile der Patienten mit Serum-Kreatininwerten über 2,5mg/dl geringfügig über 10% (Abb. 52).



Prozentuale Verteilung der Kreatininkonzentration i. S. einer renalen Dysfunktion in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 52

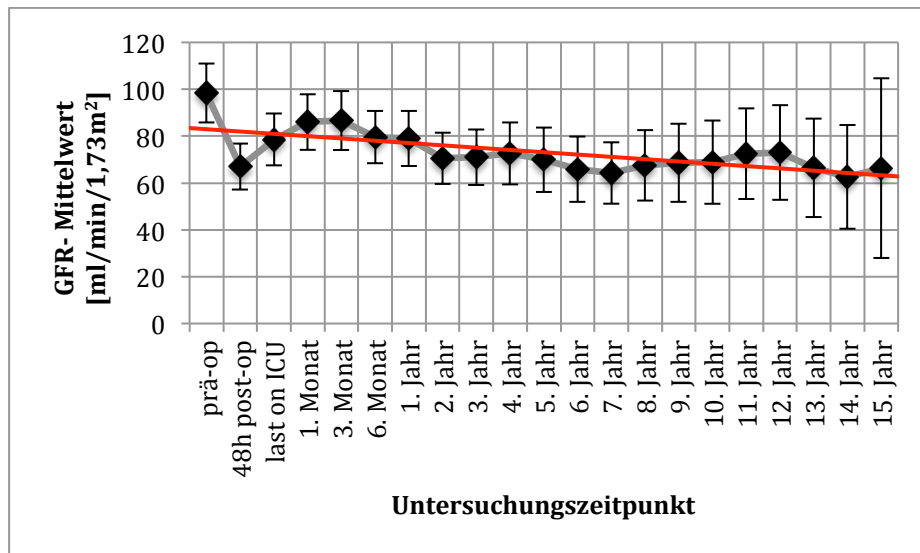
Die Datenvollständigkeit der Serum-Kreatininkonzentration beträgt 74,3; [0-100] %. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 14. und 15. Jahr nach der kombinierten HLTx (100%); der geringste Prozentanteil hinterlegter Daten lag 48 Stunden nach kombinierter HLTx vor (61,8%) (Abb. 53).

<u>Untersuchungszeitpunkt</u>	<u>Anzahl der lebenden Patienten</u>	<u>Anzahl der vorhandenen Datensätze</u>	<u>%-Anteil der vorhandenen Datensätze</u>
präoperativ	80	61	76,3
48h post-op	76	47	61,8
Last on ICU	76	50	65,8
1. Monat	66	52	77,8
3. Monat	57	47	82,5
6. Monat	55	51	92,7
1. Jahr	49	45	91,8
2. Jahr	44	41	93,2
3. Jahr	41	36	87,8
4. Jahr	33	30	90,9
5. Jahr	31	26	83,9
6. Jahr	31	22	71,0
7. Jahr	30	24	80,0
8. Jahr	24	20	83,3
9. Jahr	19	17	89,5
10. Jahr	17	15	88,2
11. Jahr	16	14	87,5
12. Jahr	14	13	92,9
13. Jahr	11	10	90,9
14. Jahr	8	8	100,0
15. Jahr	3	3	100,0

Serum-Kreatinin- Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 53

4.8.3 Glomeruläre Filtrationsrate

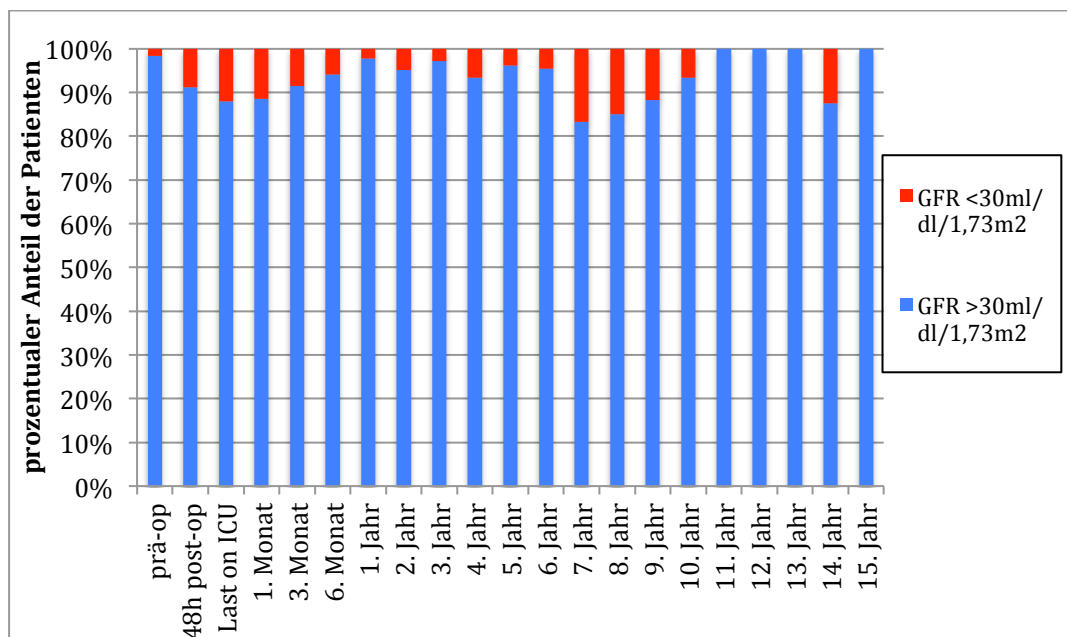
Die beste durchschnittliche glomeruläre Filtrationsrate (GFR) konnte zum präoperativen Zeitpunkt erzielt werden ($98,4 \pm 12,6$; [23-194] ml/min/1,73m²). Betrachtet man hingegen lediglich den postoperativen Analysezeitraum, lag der höchste durchschnittliche GFR-Wert im 3. Monat nach der kombinierten HLTx vor ($86,7 \pm 12,64$; [16-173] ml/min/1,73m²); der im Durchschnitt geringste GFR-Wert errechnet sich für das 14. Jahr nach der Transplantation ($62,6 \pm 22,14$; [29-103] ml/min/1,73m²). Gesamtbetrachtet nimmt die durchschnittliche GFR über den gesamten Analysezeitraum hin ab (Trendlinie: $y = -0,9839x + 83,961$) (Abb. 54; siehe Seite 66).



Durchschnittliche GFR in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 54

Betrachtet man nun den Analysezeitraum im Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit einer GFR von unter 30 ml/min/ 1,73m², so gilt festzuhalten, dass der entsprechend prozentuale Anteil der HLTx-Patienten im 7. Posttransplantationsjahr am größten war (18%). Zu den Untersuchungszeitpunkten 11, 12, 13 und 15 Jahre nach der kombinierten HLTx erzielten alle Organempfänger GFR-Werte über 30 ml/min/ 1,73m²; präoperative betrug der Anteil der Patienten mit GFR-Werten unter 30 ml/min/ 1,73m² ca. 1% (Abb. 55).



Prozentuale Verteilung der GFR i. S. einer renalen Dysfunktion in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 55

Die Datenvollständigkeit der glomerulären Filtrationsrate (GFR) beträgt insgesamt 74,3; [0-100] %. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 2. Jahr nach der kombinierten HLTx (100%); der geringste Prozentanteil hinterlegter Daten lag 48 Stunden nach Transplantation vor (61,8%) (Abb. 56).

<u>Untersuchungszeitpunkt</u>	<u>Anzahl der lebenden Patienten</u>	<u>Anzahl der vorhandenen Datensätze</u>	<u>%-Anteil der vorhandenen Datensätze</u>
präoperativ	80	61	76,3
48h post-op	76	47	61,8
Last on ICU	76	50	65,8
1. Monat	66	52	77,8
3. Monat	57	47	82,5
6. Monat	55	51	92,7
1. Jahr	49	45	91,8
2. Jahr	44	41	93,2
3. Jahr	41	36	87,8
4. Jahr	33	30	90,9
5. Jahr	31	26	83,9
6. Jahr	31	22	71,0
7. Jahr	30	24	80,0
8. Jahr	24	20	83,3
9. Jahr	19	17	89,5
10. Jahr	17	15	88,2
11. Jahr	16	14	87,5
12. Jahr	14	13	92,9
13. Jahr	11	10	90,9
14. Jahr	8	8	100,0
15. Jahr	3	3	100,0

GFR- Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 56

An dieser Stelle sei jedoch anzumerken, dass sowohl die Ergebnisse des durchschnittlichen Kreatininwertes über die Zeit, als auch die entsprechenden GFR-Werte im Verlauf des Analysezeitraumes eingeschränkt zu interpretieren sind. Auf Grund der Tatsache, dass einige der HLTx-Patienten postoperativ dialysepflichtig wurden, können die o.g. Parameter die Ergebnisse verändern; je nach Zeitpunkt der Blutuntersuchung in Bezug zum Dialyseintervall.

4.8.4 Dialysedauer

Insgesamt wurden 32,9% (n=25) der HLTx-Patienten auf Grund einer vorübergehend eingeschränkten Nierentätigkeit kurzfristig dialysepflichtig; n=22 HLTx-Patienten davon bereits im frühen postoperativen Verlauf. Die durchschnittliche Dauer der Dialyse beträgt $35,9 \pm 9,2$; [1-162] Tage.

Ein Patient wurde 7 Jahre nach erfolgreicher Durchführung der kombinierten HLTx auf Grund einer terminalen Niereninsuffizienz zur Nierentransplantation (NTx) gelistet.

Die Datenvollständigkeit bzgl. der Dialysepflicht liegt bei 69,7% (n=53).

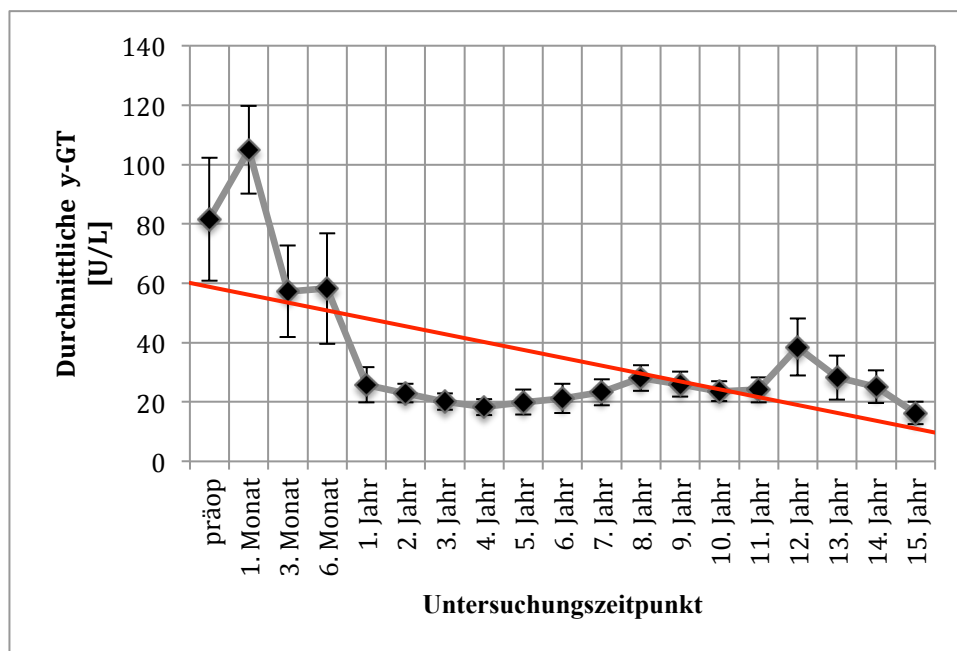
4.9 Leberfunktion nach HLTx

Zur Beurteilung der Leberfunktion wurden nachfolgend die Laborparameter GOT und GPT, sowie γ -GT und Bilirubin zu den jeweilig bekannten Zeitpunkten analysiert. Zur Beurteilung der Syntheseleistung wurde zusätzlich der durchschnittliche Quick-Wert errechnet.

4.9.1 γ -GT

Ausgehend von einem im Durchschnitt bereits präoperativ erhöhten γ -GT-Wert ($81,5 \pm 20,7$; [4-984] U/L) lag der höchste durchschnittliche γ -GT-Wert zum Zeitpunkt 1 Monat nach der kombinierten HLTx vor ($104,9 \pm 14,8$; [8-433] U/L). Im postoperativen Analysezeitraum lagen die durchschnittlichen γ -GT -Werte ab dem 1. Jahr nach der kombinierten HLTx meist um 20 U/L; der niedrigste γ -GT-Wert wurde im 15. Posttransplantationsjahr erzielt ($16,3 \pm 3,8$; [9-22] U/L).

Gesamtbetrachtet nimmt der durchschnittliche γ -GT-Wert in Laufe des 15-jährigen Betrachtungszeitraumes ab (Trendlinie: $-2,6539x + 61,449$) (Abb. 57).



Durchschnittlicher γ -GT-Wert in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 57

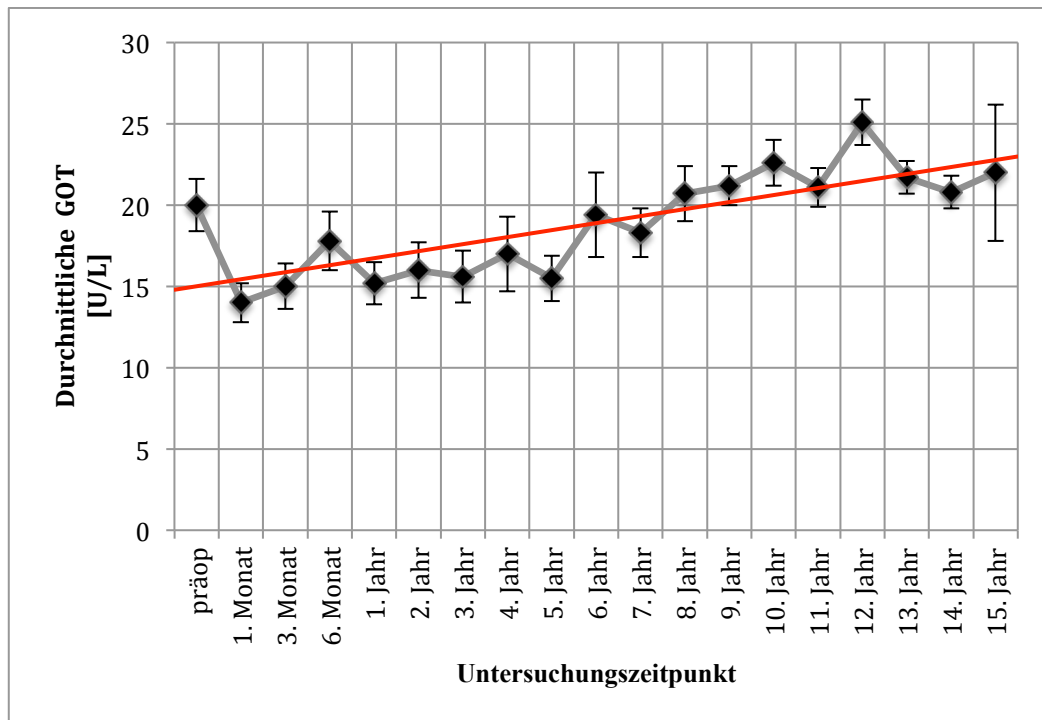
Die Datenvollständigkeit bzgl. der γ -GT-Werte liegt insgesamt bei 62,7%; [0-100]. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 14. und 15. Jahr nach der kombinierten HLTx (100%); im 6. Posttransplantationsjahr lag der geringste Prozentanteil dokumentierter Daten vor (67,7%) (Abb. 58; siehe Seite 70).

<u>Untersuchungszeitpunkt</u>	<u>Anzahl der lebenden Patienten</u>	<u>Anzahl der vorhandenen Datensätze</u>	<u>%-Anteil der vorhandenen Datensätze</u>
präoperativ	80	55	68,8
1. Monat	66	49	74,2
3. Monat	57	46	80,7
6. Monat	55	47	85,5
1. Jahr	49	42	85,7
2. Jahr	44	37	84,1
3. Jahr	41	30	73,2
4. Jahr	33	28	84,8
5. Jahr	31	26	83,9
6. Jahr	31	21	67,7
7. Jahr	30	23	77,7
8. Jahr	24	19	79,2
9. Jahr	19	16	84,2
10. Jahr	17	15	88,2
11. Jahr	16	14	87,5
12. Jahr	14	12	85,7
13. Jahr	11	10	90,9
14. Jahr	8	8	100,0
15. Jahr	3	3	100,0

r-GT- Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 58

4.9.2 GOT

Ausgehend von einem im Durchschnitt bereits präoperativ leicht erhöhten GOT-Wert, stellt das Untersuchungsergebnis im 1. Monat nach der Transplantation den niedrigsten GOT-Durchschnittswert im gesamten Analysezeitraum dar ($14,0 \pm 1,2$; [5-39] U/L). Ab diesem Untersuchungszeitpunkt steigt der durchschnittliche GOT-Wert kontinuierlich an und erreicht einen rechnerischen Höchststand im 12. Jahr nach der kombinierten Transplantation ($25,1 \pm 2,9$; [16-48] U/L). In den darauffolgenden Routineuntersuchungen fielen die entsprechenden Untersuchungsergebnisse jedoch wieder. Die entsprechende Trendlinie hat die Steigung $y = 0,4316x + 14,579$ (Abb. 59; siehe Seite 71).



Durchschnittliche Bilirubin Konzentration in Abhängig vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 59

Die Gesamtdatenlage der GOT bzw. AST-Werte liegen insgesamt bei 59,5%; [0-100]. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 14. und 15. Jahr nach der kombinierten HLTx (100%); präoperativ lag der geringste Prozentanteil dokumentierter Daten vor (61,3%) (Abb. 60; siehe Seite 72).

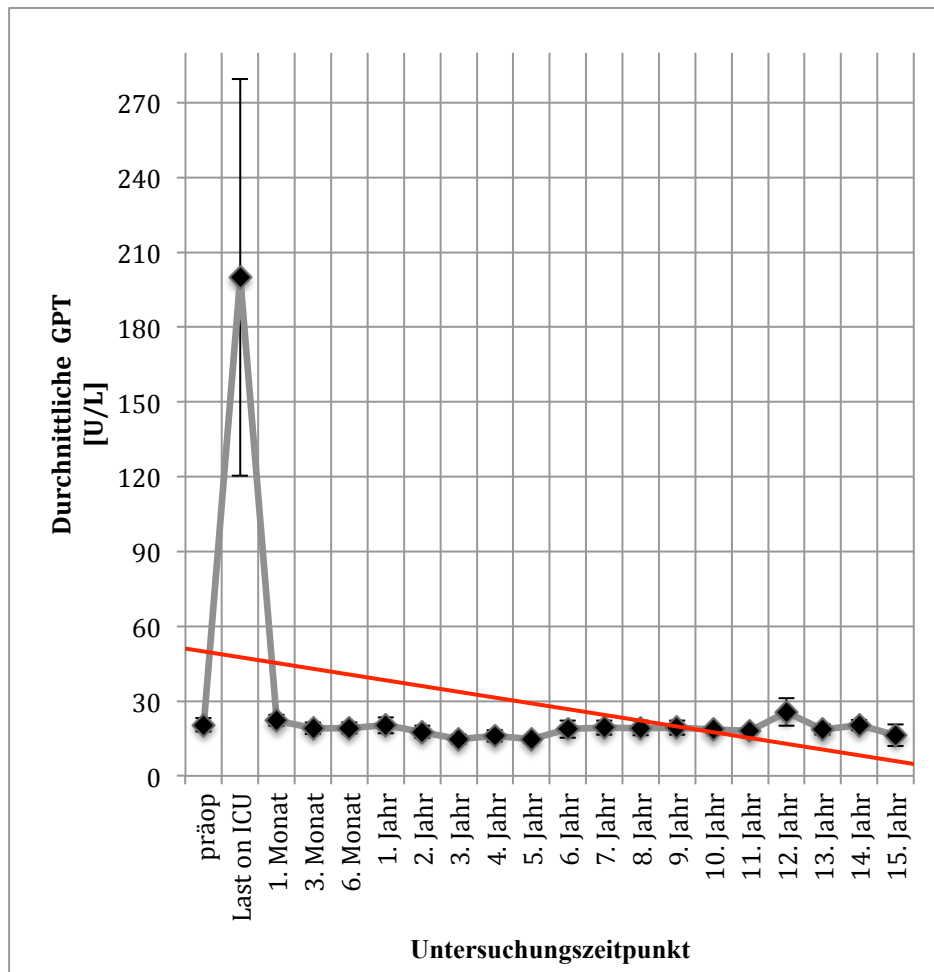
<u>Untersuchungszeitpunkt</u>	<u>Anzahl der lebenden Patienten</u>	<u>Anzahl der vorhandenen Datensätze</u>	<u>%-Anteil der vorhandenen Datensätze</u>
präoperativ	80	49	61,3
1. Monat	66	45	68,2
3. Monat	57	44	77,2
6. Monat	55	50	90,9
1. Jahr	49	43	87,8
2. Jahr	44	37	84,1
3. Jahr	41	35	85,4
4. Jahr	33	29	87,9
5. Jahr	31	26	83,9
6. Jahr	31	21	67,7
7. Jahr	30	24	80,0
8. Jahr	24	19	79,2
9. Jahr	19	15	78,9
10. Jahr	17	15	88,2
11. Jahr	16	14	87,5
12. Jahr	14	12	85,7
13. Jahr	11	10	90,9
14. Jahr	8	8	100,0
15. Jahr	3	3	100,0

GOT- Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 60

4.9.3 GPT

Vor dem Eingriff der kombinierten HLTx errechnet sich ein noch unauffälliger durchschnittlicher GPT-Wert ($20,4 \pm 2,7$; [3-125] U/L). Der niedrigste durchschnittliche GPT-Wert innerhalb des Analysezeitraumes wurde im 5. Posttransplantationsjahr gemessen ($14,6 \pm 1,5$; [4-32] U/L). Der höchste durchschnittliche GPT-Wert wurde noch während des Aufenthaltes auf der Intensivstation erzielt ($199,9 \pm 79,5$; [5-2981] U/L). Dies liegt vor allen in den im vierstelligen Bereich sich befindenden GPT-Werten zweier Patienten begründet. Der zweithöchste durchschnittliche GPT-Wert wurde zum Zeitpunkt 12 Jahre nach der Transplantation gemessen und beträgt $25,6 \pm 5,6$; [12-83] U/L.

Gesamt betrachtet fällt der durchschnittliche GPT-Wert im Lauf des Untersuchungszeitraumes ab (Trendlinie: $y = -2,3146x + 52,213$) (Abb. 61; siehe Seite 73). Schließt man dagegen den Ausreißer zum Zeitpunkt "Last on ICU" aus, so bleiben die GPT-Werte den Betrachtungszeitraum über konstant (Trendlinie: $y = 0,0021x + 18,837$).



Durchschnittliche GPT- Konzentration in Abhängig vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 61

Die Datenvollständigkeit in Bezug auf die GPT-Werte liegt bei 76,6% [0-100]. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 14. und 15. Jahr nach der kombinierten HLTx (100%); der geringste Prozentanteil hinterlegter Daten war während des Aufenthaltes auf der Intensivstation dokumentiert (64,5%) (Abb. 62; siehe Seite 74).

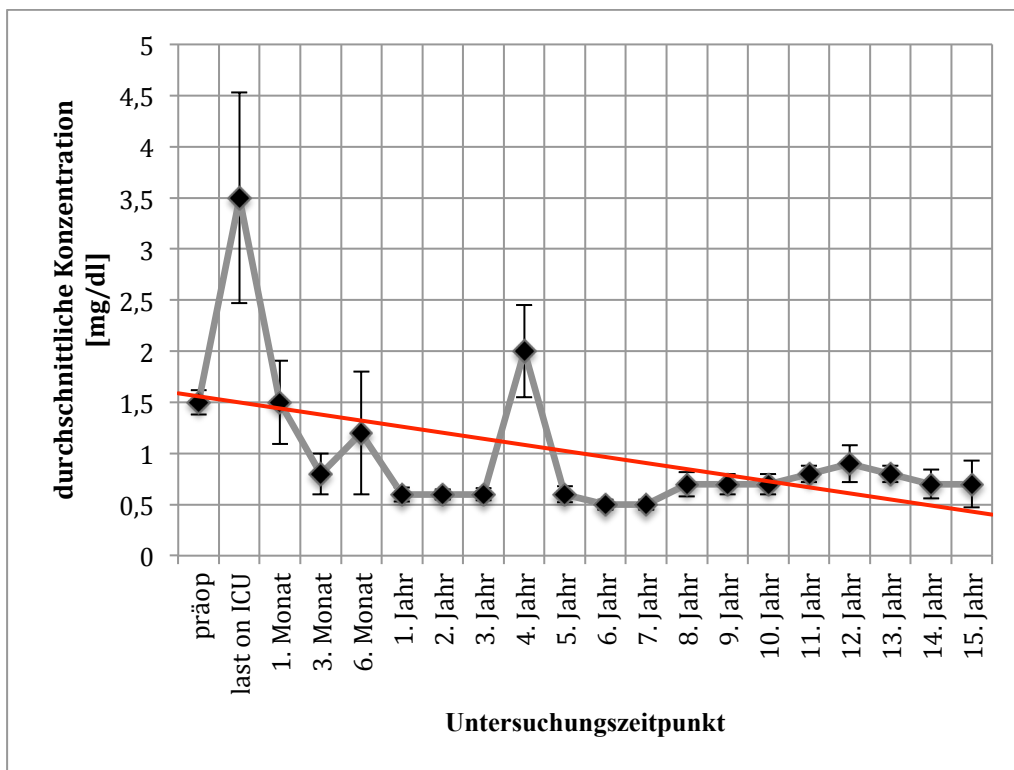
<u>Untersuchungszeitpunkt</u>	<u>Anzahl der lebenden Patienten</u>	<u>Anzahl der vorhandenen Datensätze</u>	<u>%-Anteil der vorhandenen Datensätze</u>
präoperativ	80	53	66,3
Last on ICU	76	49	64,5
1. Monat	66	52	78,8
3. Monat	57	46	80,7
6. Monat	55	51	92,7
1. Jahr	49	44	89,8
2. Jahr	44	37	84,1
3. Jahr	41	35	85,4
4. Jahr	33	28	84,8
5. Jahr	31	26	83,9
6. Jahr	31	22	71,0
7. Jahr	30	24	80,0
8. Jahr	24	19	79,2
9. Jahr	19	17	89,5
10. Jahr	17	15	88,2
11. Jahr	16	14	87,5
12. Jahr	14	12	85,7
13. Jahr	11	10	90,9
14. Jahr	8	8	100,0
15. Jahr	3	3	100,0

GPT Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 62

4.9.4 Bilirubin

Ausgehend von einer geringfügig erhöhten durchschnittlichen präoperativen Bilirubinkonzentration ($1,49 \pm 0,12$; $[0,10-3,76]$ mg/dl), wurde die höchste Durchschnittskonzentration bereits auf der Intensivstation („Last on ICU“) gemessen ($3,49 \pm 1,03$; $[0,20-36,00]$ mg/dl). Hier wurden bei 3 HLTx-Patienten deutlich pathologische Bilirubinkonzentrationen festgestellt. Ein erneut deutlicher Anstieg der Durchschnitts-Bilirubinkonzentration lag im 4. Jahr nach der kombinierten HLTx vor ($2,00 \pm 0,45$; $[0,20-13,00]$ mg/dl). Die geringste durchschnittliche Bilirubinkonzentration ist im 6. Posttransplantationsjahr festgehalten ($0,52 \pm 0,05$; $[0,20-1,20]$ mg/dl).

Über den gesamten Analysezeitraum fällt die durchschnittliche Bilirubinkonzentration ab (Trendlinie: $y = -0,0593x + 1,6179$) (Abb. 63, siehe Seite 75).



Durchschnittliche Bilirubin Konzentration in Abhängig vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 63

Die Datenvollständigkeit bezogen auf die Bilirubinkonzentration lag insgesamt bei 73,7%; [0-100]. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 14. und 15. Jahr nach der kombinierten HLTx (100%); der geringste Prozentanteil hinterlegter Daten war während des Aufenthaltes auf der Intensivstation (61,8%) (Abb. 64; siehe Seite 76).

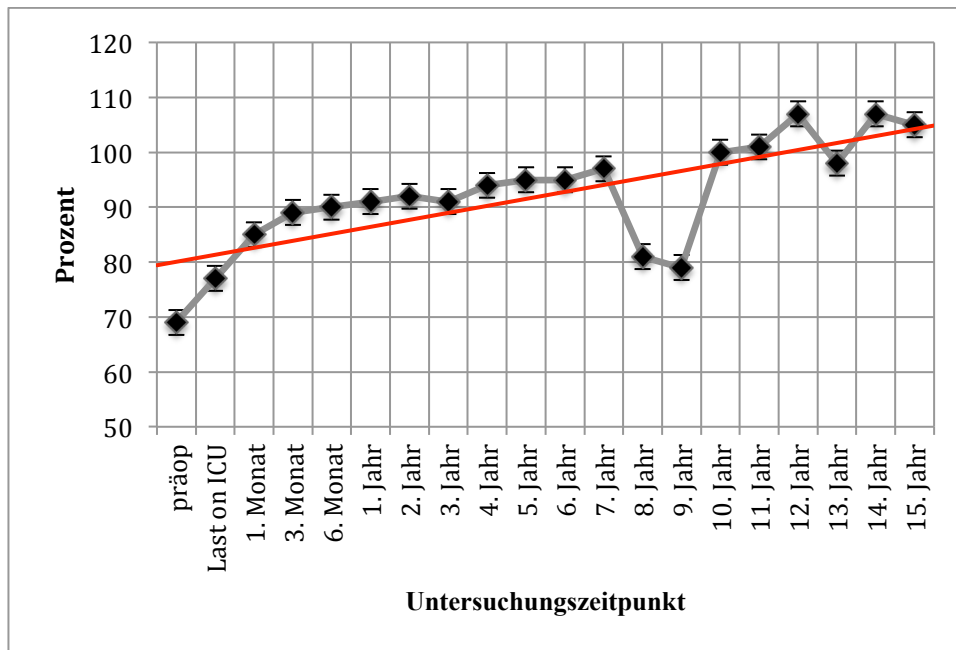
<u>Untersuchungszeitpunkt</u>	<u>Anzahl der lebenden Patienten</u>	<u>Anzahl der vorhandenen Datensätze</u>	<u>%-Anteil der vorhandenen Datensätze</u>
präoperativ	80	50	62,5
Last on ICU	76	47	61,8
1. Monat	66	52	78,8
3. Monat	57	43	75,4
6. Monat	55	47	85,5
1. Jahr	49	42	85,7
2. Jahr	44	37	84,1
3. Jahr	41	34	82,9
4. Jahr	33	28	84,8
5. Jahr	31	25	80,6
6. Jahr	31	22	71,0
7. Jahr	30	24	80,0
8. Jahr	24	18	75,0
9. Jahr	19	17	89,5
10. Jahr	17	15	88,2
11. Jahr	16	14	87,5
12. Jahr	14	12	85,7
13. Jahr	11	10	90,9
14. Jahr	8	8	100,0
15. Jahr	3	3	100,0

Bilirubin Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 64

4.9.5 Quick-Wert

Der niedrigste durchschnittliche Quick-Wert wurde bereits präoperativ gemessen. Zu diesem Zeitpunkt lag der Mittelwert bei $69,0 \pm 3,3$; [20-127] %. Betrachtet man dagegen lediglich den postoperativen Analysezeitraum, so errechnet sich für den Zeitpunkt auf der Intensivstation („Last on ICU“) der geringste durchschnittliche Quick-Wert ($77,2 \pm 3,2$; [22-110] %). Der höchste durchschnittliche Quickwert wurde dagegen im 12. Jahr nach der HLTx errechnet ($106,9 \pm 4,1$; [90-125] %).

Gesamtbetrachtet nimmt der durchschnittliche Quick-Wert über den Analysezeitraum hinweg zu (Trendlinie: $y = 1,2729x + 78,784$) (Abb. 65; siehe Seite 77).



Durchschnittlicher Quick-Wert in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 65

Die Datenvollständigkeit in Bezug auf den Quick-Wert liegt insgesamt bei 68,4; [0-100] %. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 4. und 13. Jahr nach der kombinierten HLTx (81,8%); der geringste Prozentanteil dokumentierter Daten lag dagegen im 11. Jahr nach der kombinierten HLTx vor (50,0%) (Abb. 66; siehe Seite 78).

Untersuchungszeitpunkt	Anzahl der lebenden Patienten	Anzahl der vorhandenen Datensätze	%-Anteil der vorhandenen Datensätze
präoperativ	80	54	67,5
Last on ICU	76	43	56,6
1. Monat	66	49	74,2
3. Monat	57	40	70,2
6. Monat	55	42	76,4
1. Jahr	49	40	81,6
2. Jahr	44	33	75,0
3. Jahr	41	32	78,0
4. Jahr	33	27	81,8
5. Jahr	31	22	71,0
6. Jahr	31	18	58,1
7. Jahr	30	18	60,0
8. Jahr	24	17	70,8
9. Jahr	19	14	73,7
10. Jahr	17	11	64,7
11. Jahr	16	8	50,0
12. Jahr	14	8	57,1
13. Jahr	11	9	81,8
14. Jahr	8	6	75,0
15. Jahr	3	2	66,7

Quick-Wert- Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 66

4.10 Immunsuppression

Bei der postoperativen medikamentösen Versorgung wird der Fokus im Folgenden speziell auf immunsuppressive Medikamente gelegt. In der Regel werden die HLTx-Patienten mit einer 3er Kombination abgedeckt:

1. Cyclosporin A (CyA) oder Tacrolimus (Tac)
2. Azathioprin (Aza) oder Mycophenolat-Mofetil (MMF)
3. Kortison

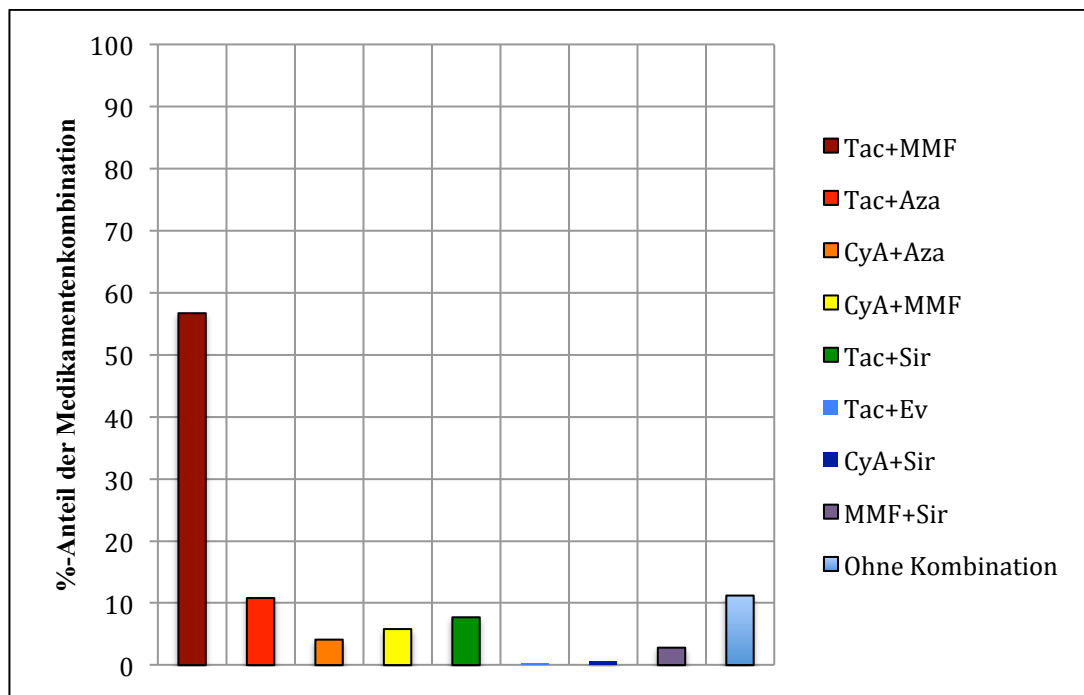
Sollte es auf Grund pharmakologischer Nebenwirkungen nötig werden, eines der unter 1. oder 2. genannten Medikamente abzusetzen, besteht die Möglichkeit, auf ein alternativ immunsupprimierendes Pharmakon auszuweichen. Dies wäre Sirolimus (Sir) oder Everolimus (Ev).

Im nachfolgenden werden die immunsuppressiven Medikamente und Kortison separat analysiert und beurteilt.

Die mit Abstand häufigste postoperative immunsuppressive Arzneimittelkombination der HLTx-Patienten am Zentrum Großhadern besteht aus Tacrolimus und MMF. Mehr als die Hälfte der HLTx-Patienten wurden im postoperativen Verlauf mit dieser Kombination behandelt (56,7%).

10,8% der Organempfänger erhielten die Kombination bestehend aus den Immunsuppressiva Tacrolimus und Azathioprin. Diese Kombination stellt die zweithäufigste dar, gefolgt von der Kombination bestehend aus Tacrolimus mit dem Alternativmedikament Sirolimus (7,7%).

Alle anderen immunsuppressiven Arzneimittelkombinationen wurden prozentual gesehen seltener eingesetzt (Abb. 67- 68; siehe Seite 80-81).



Prozentuale Verteilung der durchschnittlichen Medikamentenkombination über die Zeit

Abb. 67

Den gesamten Analysezeitraum betrachtend, fand die 2er-Kombination bestehend aus Tacrolimus und MMF stets am häufigsten Einsatz. Das individuelle Maximum dieser immunsuppressiven 2er-Kombination lag im 14. Jahr. Hierbei beträgt die prozentuale Verteilung 85,7%; am seltensten wurde diese Kombination dagegen im 15. Jahr nach der HLTx angewendet (33,3%).

Die Kombination bestehend aus Tacrolimus und Azathioprin wurde für sich gesehen am häufigsten im 10. Jahr verwendet (23,1%); diese Kombination fand jedoch nicht zu jedem Untersuchungszeitpunkt Anwendung (Minimum: 0%).

Cyclosporin A in Verbindung mit Azathioprin wurde im 1. Jahr nach der HLTx am häufigsten eingesetzt (16,7%). Da auch diese Kombination zu bestimmten Untersuchungszeitpunkten ebenfalls keine Anwendung fand, beträgt das individuelle Minimum folglich 0%.

Die Pharmakon-Kombination Cyclosporin A und MMF wurde am Häufigsten im 6. Posttransplantationsjahr angewandt (21,7%). Wie auch bei allen anderen Medikamentenkombinationen – die Ausnahme ist die Pharmakon-Kombination bestehend aus Tac + MMF - liegt das Minimum bei 0%.

Tacrolimus in Verbindung mit dem Immunsuppressivum Sirolimus wurde für sich gesehen am häufigsten im 15. Jahr nach der Transplantation eingesetzt (33,3%); das Minimum liegt bei 0%.

Tacrolimus mit dem Ausweichpräparat Everolimus wurde lediglich im 1. und 6. Monat nach der kombinierten HLTx eingesetzt (1,9%; 2,2%); die 2er-Kombination, bestehend aus Cyclosporin A und Sirolimus lediglich im 7. und 8. Jahr nach Transplantation (4,3% bzw. 5,6%).

Der prozentual häufigste Einsatz der Verbindung aus MMF und Sirolimus fand sich im 6. Posttransplantationsjahr wieder (8,7%) (Abb. 68).

Bei durchschnittlich 11,2% der Fälle wurde in den entsprechenden Patientenakten lediglich ein immunsuppressives Pharmakon erwähnt, obwohl anzunehmen ist, dass diese Patienten trotzdem mit einer 2er-Kombination (plus Kortison) behandelt wurden. Diese sind unter „ohne Kombination“ zusammengefasst. Das entsprechende Maximum liegt hierbei im 15. Jahr bei 33,3%; das Minimum dagegen bei 0% (Abb. 68).

	Tac+MMF [%]	Tac+Aza [%]	CyA+Aza [%]	CyA+MMF [%]	Tac+Sir [%]	Tac+Ev [%]	CyA+Sir [%]	MMF+Sir [%]	ohne Kombination [%]
1. Monat	49,1	18,9	13,2	0	3,8	1,9	0	0	13,2
3. Monat	59,5	14,3	9,5	4,8	7,1	0	0	0	4,8
6. Monat	51,1	13,3	13,3	2,2	6,7	2,2	0	0	11,1
1. Jahr	42,9	11,9	16,7	7,1	9,5	0	0	0	11,9
2. Jahr	29,7	13,5	5,4	5,4	10,8	0	0	5,5	29,7
3. Jahr	45,5	18,2	12,1	9,1	9,1	0	0	0	6,1
4. Jahr	55,6	7,4	0	11,1	11,1	0	0	3,7	11,1
5. Jahr	50	7,7	0	15,4	11,5	0	0	7,7	7,7
6. Jahr	39,1	8,7	0	21,7	13	0	0	8,7	8,7
7. Jahr	56,5	8,7	4,3	8,7	8,7	0	4,3	4,3	4,3
8. Jahr	61,1	11,1	0	11,1	5,6	0	5,6	5,6	0
9. Jahr	71,4	21,4	0	0	0	0	0	7,1	0
10. Jahr	69,2	23,1	0	0	0	0	0	7,7	0
11. Jahr	66,7	16,7	0	0	8,3	0	0	0	8,3
12. Jahr	75	0	0	8,3	0	0	0	0	16,7
13. Jahr	80	0	0	0	0	0	0	0	20
14. Jahr	85,7	0	0	0	0	0	0	0	14,3
15. Jahr	33,3	0	0	0	33,3	0	0	0	33,3

**Prozentuale Verteilung der Immunsuppressionskombinationen in Abhängigkeit vom
Untersuchungszeitpunkt
Abb. 68**

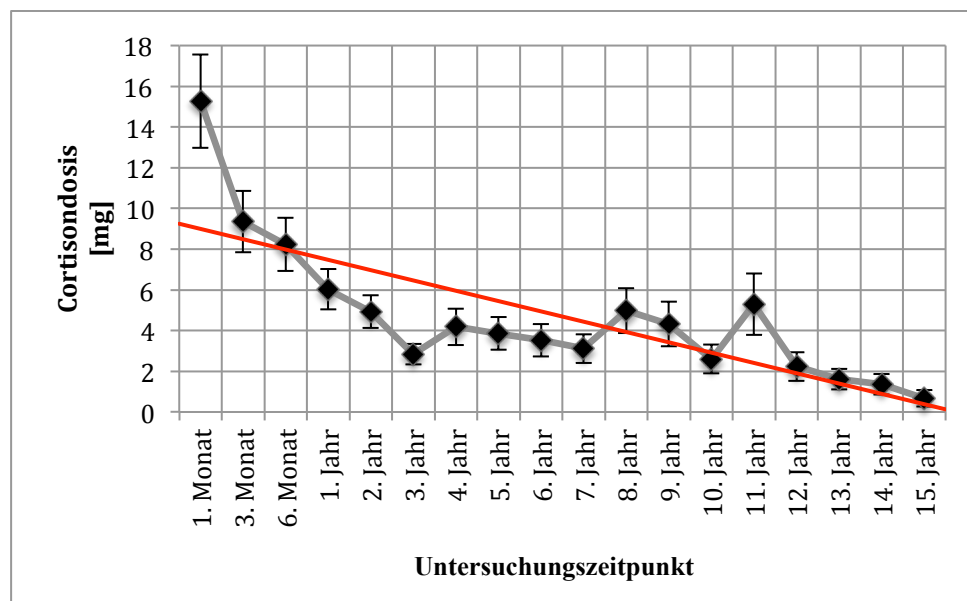
Prozentual gesehen wurde eine Kombination mit dem Alternativpharmakon Everolimus lediglich in 0,2% der Fälle verordnet. Eine Kombination mit dem Alternativmedikament Sirolimus wurde dagegen im Durchschnitt bei 11,1% der Fälle angewendet.

Die Datenvollständigkeit bzgl. der Auswahl der immunsuppressiven Medikamentenkombination liegt insgesamt bei 82,4%; [0-100].

4.10.1 Kortison

Die höchste durchschnittliche Kortisondosis wurde zum Zeitpunkt 1 Monat nach der HLTx verabreicht ($15,28 \pm 2,25$; [3,00-50,00] mg/dl). Der letzte errechnete durchschnittliche Substitutionswert im 15. Posttransplantationsjahr ist gleichzeitig auch die niedrigste durchschnittliche Kortisondosis des gesamten Analysezeitraumes ($0,7 \pm 0,38$; [0,00-2,00] mg/dl). Festzuhalten gilt jedoch an dieser Stelle, dass zu diesem Zeitpunkt lediglich n=3 Patientendaten in die Berechnung mit eingegangen sind. Die größte Reduktion der durchschnittlich substituierten Kortisondosis erfolgte im Zeitraum vom 1. zum 3. Posttransplantationsmonat. Hierbei reduzierte sich die Durchschnittsdosis um ca. 7mg/ dl. Zu drei Zeitpunkten (4., 8. und 11. Jahr nach der HLTx) erfolgte ein erneuter Anstieg der mittleren Kortisondosis.

Gesamt betrachtet reduzierte sich die durchschnittliche Kortisondosis im Laufe des Analysezeitraumes deutlich (Trendlinie: $y = -0,5066x + 9,5023$) (Abb. 69).



Mittelwerte der Kortisongabe in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 69

Die Datenvollständigkeit in Bezug auf den Einsatz von Kortison liegt bei 74,1; [0-100]%. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 15. Jahr nach der kombinierten HLTx (100%); der geringste Prozentanteil hinterlegter Daten lag zum Zeitpunkt 1 Monat nach der Transplantation vor (69,7%) (Abb. 70; siehe Seite 83).

<u>Untersuchungszeitpunkt</u>	<u>Anzahl zur Verfügung stehender Patienten</u>	<u>Anzahl vorhandener Datensätze</u>	<u>%-Anteil</u>
1. Monat	66	46	69,7
3. Monat	57	40	70,2
6. Monat	55	43	78,2
1. Jahr	49	40	81,6
2. Jahr	44	38	86,4
3. Jahr	41	31	75,6
4. Jahr	33	24	72,7
5. Jahr	31	25	80,6
6. Jahr	31	22	71,0
7. Jahr	30	22	73,3
8. Jahr	24	19	79,2
9. Jahr	19	15	78,9
10. Jahr	17	15	88,2
11. Jahr	16	12	75,0
12. Jahr	14	11	84,6
13. Jahr	11	9	81,8
14. Jahr	8	7	87,5
15. Jahr	3	3	100,0

Kortison-Datenvollständigkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 70

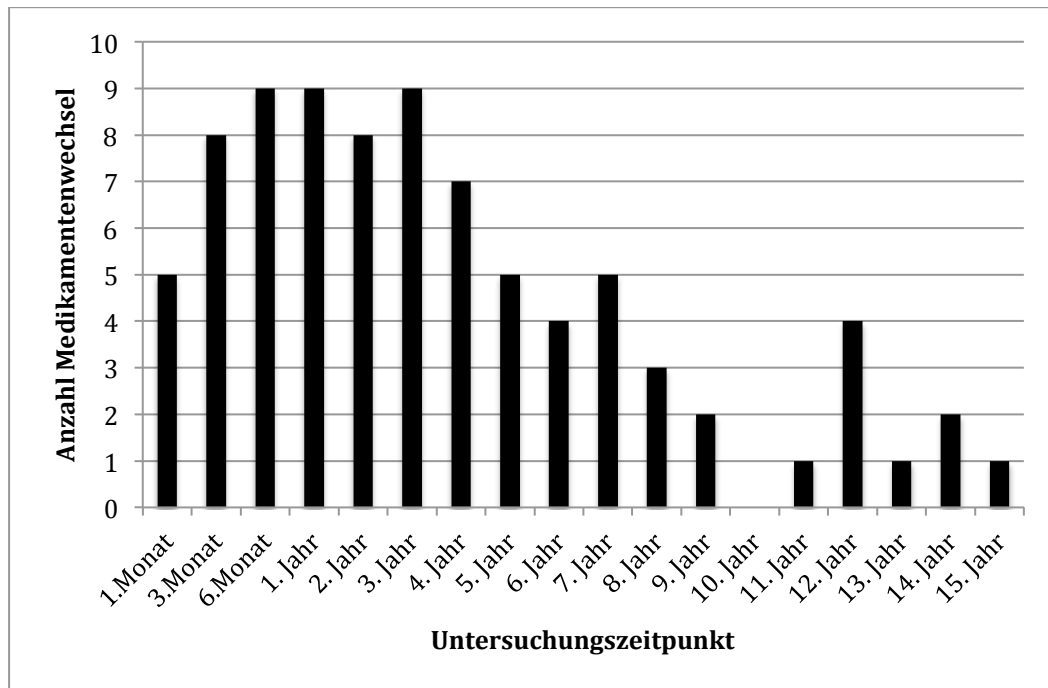
4.10.2 Medikamentenwechsel

Vorab sei an dieser Stelle erwähnt, dass lediglich der Medikamentenwechsel der 2er-Kombination, wie sie unter Punkt 4.10 „Immunsuppression“ aufgezeigt wurde, analysiert wurde. Ein Ab- und womöglich zu einem späteren Zeitpunkt erneutes Ansetzen des Kortisons ist nicht Gegenstand dieser Analyse.

Insgesamt ist innerhalb des Analysezeitraumes von 27 Jahre 83 mal ein Wechsel der immunsuppressiven Medikamentenkombination dokumentiert. Auf Grund der Tatsache, dass am Klinikum Großhadern eine kombinierte HLTx insgesamt 80 mal durchgeführt wurde, bedeutet dies, dass einige Patienten im Laufe ihrer postoperativen Betreuung durchaus mehrmals medikamentös umgestellt wurden.

Die Gründe für eine Umstellung der bestehenden immunsuppressiven 2er-Kombination (+ Kortison) war v.a. in den spezifischen auftretenden Nebenwirkungen der einzelnen Pharmaka begründet. Gründe für einen Wechsel waren u.a. eine Leukozytose, eine Thrombopenie, eine Gingivahyperplasie, ein beginnender Hirsutismus, eine Niereninsuffizienz oder eine persistierende Diarrhoe.

Am häufigsten wurde die Immunsuppression zum Untersuchungszeitpunkt im 6. Monat, sowie im 1. und 3. Jahr nach der kombinierten HLTx gewechselt (10,8%; n=9). In 6% (n=5) der Fälle erfolgte bereits im 1. Posttransplantationsmonat eine Umstellung der Medikamente. Lediglich im 10. Jahr nach der kombinierten Transplantation wurde kein HLTx-Patient hinsichtlich der immunsuppressiven Medikamente umgestellt (0%; n=0) (Abb. 71).



Anzahl der Wechsel der Immunsuppression in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 71

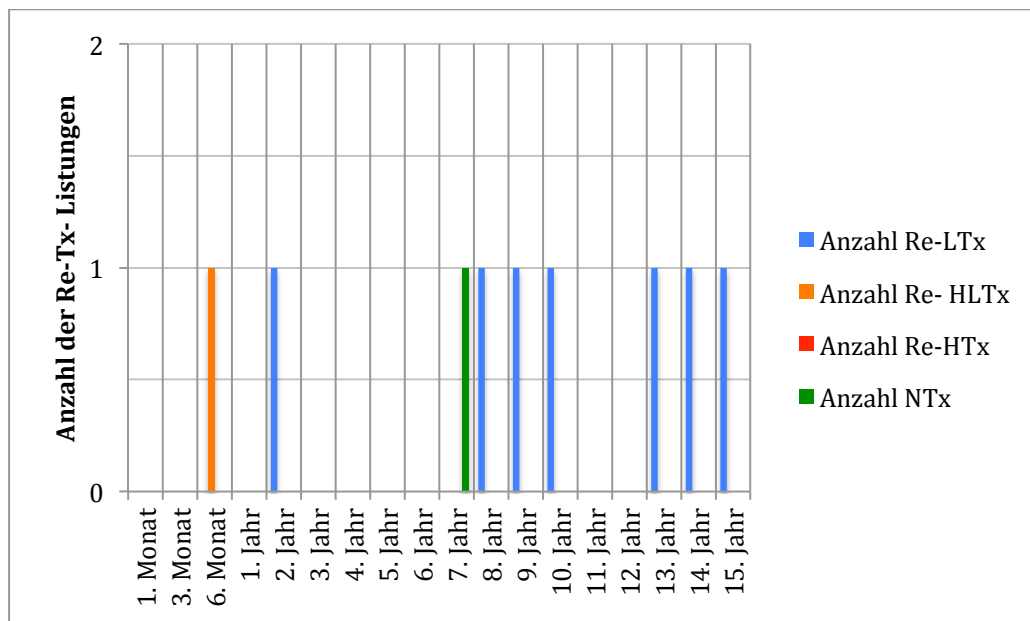
Die Datenvollständigkeit der dokumentierten Wechsel in der Kombination der immunsuppressiven Medikamente liegt bei 72,3% [0-85]. Der am besten dokumentierte Zeitpunkt war die Routineuntersuchung im 14. Jahr nach der kombinierten HLTx (87,5%); der geringste Prozentanteil dokumentierter Daten lag im 11. Jahr nach der HLTx vor (62,5%) (Abb. 72; siehe Seite 85).

<u>Untersuchungszeitpunkt</u>	<u>Anzahl der lebenden Patienten</u>	<u>Anzahl der vorhandenen Datensätze</u>	<u>%-Anteil der vorhandenen Datensätze</u>
1. Monat	66	52	67,1
3. Monat	57	46	64,9
6. Monat	55	51	74,5
1. Jahr	49	44	75,5
2. Jahr	44	37	70,5
3. Jahr	41	35	75,6
4. Jahr	33	28	78,8
5. Jahr	31	26	74,2
6. Jahr	31	22	71,0
7. Jahr	30	24	66,7
8. Jahr	24	19	75,0
9. Jahr	19	17	73,7
10. Jahr	17	15	64,7
11. Jahr	16	14	62,5
12. Jahr	14	12	71,4
13. Jahr	11	10	81,8
14. Jahr	8	8	87,5
15. Jahr	3	3	66,7

Datenvollständigkeit der Medikamentenwechsel in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt
Abb. 72

4.11 Retransplantation

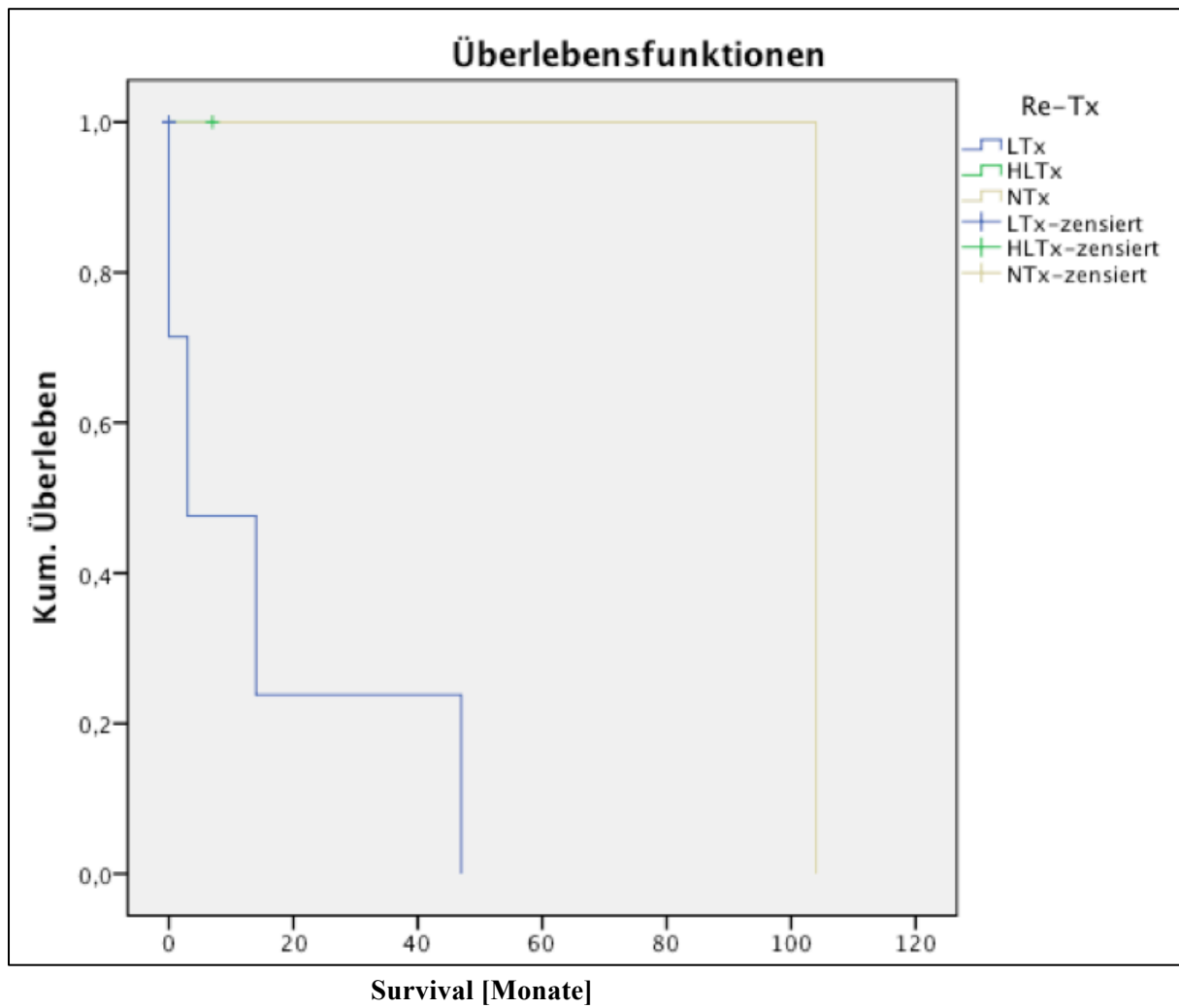
Von den insgesamt n=80 kombiniert Herz-Lunge transplantierten Patienten wurden im Laufe des 27-jährigen Analysezeitraumes n=9 Patienten für eine erneute Transplantation gelistet. Dies entspricht einem Prozentsatz von 11,3%. 7 dieser 9 Patienten wurden für eine Re-LTx, lediglich ein Patient für eine erneute kombinierte Re-HLTx und ebenfalls ein Patient für eine NTx gelistet. Eine isolierte Re-HTx war bei keinem der Patienten nötig. Eine vermehrte Listung zu einem bestimmten Posttransplantationszeitpunkt ist nicht zu erkennen (Abb. 73).



Anzahl der Re-Tx- Listungen in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

Abb. 73

Die kumulierten Überlebenszeiten der neu- bzw. retransplantierten (HLTx-)Patienten sind nachfolgender Abb. 74 (siehe Seite 87) zu entnehmen. Hierbei wurde speziell bei einer Re-LTx nicht zwischen SLTx (n=1) und DLTx (n=6) unterschieden.



Kaplan-Meier-Kurve: Überleben nach Re-Transplantation
Abb. 74

5 Diskussion

Am Klinikum Großhadern wurde im Jahr 1983 die erste kombinierte Herz-Lungentransplantation bei einem damals 27 Jahre alten Patienten durchgeführt. Seit diesem Zeitpunkt sind bis zum August 2010 insgesamt 80 Patienten kombiniert transplantiert worden. Somit ist das Klinikum Großhadern eines der größten Transplantationszentren innerhalb Deutschlands und nur wenige Zentren (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf oder Universitätsklinikum Hannover) verfügen über ähnliche Fallzahlen.

Um alle HLTx-Eingriffe über einen Zeitraum von 27 Jahren gesamt betrachtet beurteilen zu können, wurden sämtliche patientenrelevante Untersuchungsergebnisse stets retrospektiv erhoben. Prinzipiell gilt es bei der Bewertung dieser Ergebnisse jedoch zu bedenken, dass die Datenvollständigkeit der erhobenen Analyseparameter durchaus unterschiedlich ausfällt. So liegt die Datenvollständigkeit der Herzechokardiographie, genauer der LV-EDD bei gerade einmal 26,5%, was zugleich auch die geringste Datenvollständigkeit eines Analyseparameters darstellt. Demgegenüber beträgt beispielsweise die Datenvollständigkeit der nierenspezifischen Kreatininwerte 74,3%; die am besten dokumentierten Untersuchungsergebnissen waren, neben den demographischen Werten i.S. der Überlebenszeit, die Medikamentenangaben (82,4%).

In einer von Reichart et al.³⁰ publizierten Studie wurden bereits die HLTx-Patienten des Klinikum Großhadern hinsichtlich verschiedener Faktoren untersucht. Der dieser Arbeit zu Grunde liegende Zeitrahmen beträgt 17 Jahre und erstreckt sich vom Beginn der kombinierten Herz-Lungentransplantation am Klinikum Großhadern im Jahre 1983 bis zum Dezember 2000. Innerhalb dieser Studie wird der Analysezeitraum von 17 Jahren in zwei Zeitabschnitte gegliedert: 1983-1993 und 1994-2000. Insgesamt wurden über beide Zeitintervalle hinweg 51 HLTx durchgeführt; im Zeitraum 2000 bis 2010 wurden weitere 29 Patienten kombiniert transplantiert. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der HLTx lag bis zum Jahre 2000 bei ca. 27 Jahre, erweitert man dagegen den Betrachtungs- und Analysezeitraum auf 27 Jahre, steigt das durchschnittliche Transplantationsalter geringfügig an. Folgerichtig hat sich innerhalb der darauffolgenden 10 Jahre das durchschnittliche Transplantationsalter nach oben verschoben. Gleichmaßen hat sich auch das durchschnittliche Spenderalter verändert. Waren bis zum Jahre 2000 die Organspender im Durchschnitt 25 Jahre alt, errechnet sich anhand aller dokumentierten Spender bis zum Jahre 2010 ein etwas höheres Durchschnittsalter. Mögliche Gründe für diese zunehmende Altersentwicklung mögen zum einen ein weiter fortschreitender Organmangel und zum anderen aber auch eine stark um sich greifende fehlende Spendebereitschaft der Bevölkerung sein.

Hinsichtlich der Indikationen zur kombinierten HLTx bleibt die PPH/ PAH nach wie vor eine der Hauptursachen. Im Zeitraum von 1983 bis 1993 wurden insgesamt 10 der bis dato 18 HLTx-Patienten auf Grund einer diagnostizierten PAH kombiniert transplantiert. Innerhalb der Jahre 1994 bis 2000 wurden weitere 18 Patienten mit PAH einer HLTx zugeführt. Währenddessen lag die Zahl der PAH-kombiniert transplantierten Patienten im Zeitraum von 2001 bis 2010 lediglich bei n=4.

Eine weitere Indikation zur kombinierten HLTx war die Pulmonalatresie, die im gesamten Zeitraum insgesamt 5 mal zu einer kombinierten HLTx führte (1983-1994: 2 Patienten; 1994-2000: 3 Patienten). Innerhalb des gesamten Analysezeitraumes von 27 Jahren wurden 10 Patienten auf Grund einer Pulmonalatresie transplantationspflichtig, d.h. dass sich innerhalb der letzten 10 Jahre die Anzahl der Pulmonalatresie bedingten HLTx verdoppelt hat.

Vergleicht man nun die prozentuale Verteilungen der einzelnen HLTx-Ursachen am Klinikum Großhadern, sind diesbezüglich keinerlei Veränderungen im Laufe der Zeit zu erkennen. Die PAH bleibt über den gesamten Analysezeitraum nach wie vor die häufigste HLTx-Indikation; Indikationen wie beispielsweise die Sarkoidose oder auch CF waren auch nach 27-jähriger Betrachtungszeit prozentual gesehen eher Randerscheinungen.

Laut der oben genannten Studie wurde zwischen 1983 und 1993 vorwiegend die Medikamentenkombination, bestehend aus Cyclosporin A, Azathioprin und Prednisolon verwendet. Auf Grund verschiedener klinischer Studien^{31 32 33} wurde den HLTx-Patienten am Klinikum Großhadern von 1994- 2000 vorwiegend die Arzneimittelkombination Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon postoperativ verordnet. Betrachtet man jedoch den gesamten HLTx-Zeitraum von 27 Jahren, war die mit Abstand am häufigsten verwendete immunsuppressive Kombination Tacrolimus, MMF und Prednisolon³⁴. Am Klinikum Großhadern ersetzte der Immunsuppressor MMF seit 1997 das bis dahin verwendete Azathioprin³⁰.

Die perioperative Mortalität, die den 1. postoperativen Monat miteinschließt, lag, laut Reichart et al., bis zum Jahre 2000 bei 18%; bei Analyse des gesamten 27 jährigen HLTx-Verlaufs am Klinikum Großhadern errechnet sich eine perioperative Mortalität von ebenfalls rund 18% (n=15/80). Im Einzelnen bedeutet dies, dass innerhalb der ersten 10 Jahre (1983-1993) die Mortalität 32% beträgt und im Zeitraum von 1994- 2000 auf 10% gesunken ist. Reichart et al. gibt als mögliche Ursache für die Verbesserung der perioperativen Mortalität in den Jahren 1994- 2000 eine Umstellung der OP-Technik bei suspekten Adhäsionen (transversale statt mediane Sternotomie), sowie den Einsatz der „University of Wisconsin“-Lösung anstatt der sog. Bretschneider-Lösung an. Desweiteren wurde ab 1996 Perfadex anstelle der sog. Eurocollins-Lösung verwendet. Betrachtet man nun jedoch den Zeitraum von 2000 bis 2010, so stieg der prozentuale Anteil der perioperativ verstorbenen Patienten innerhalb dieser 10 Jahre auf 21%. Ursachen für diesen Negativtrend sind nur schwer zu finden, womöglich war der präoperative Gesundheitszustand der Patienten im Zeitraum von 2000 bis 2010 bereits deutlich reduziert und es bestand somit ein erkennbar höheres OP- bzw. Transplantationsrisiko, als in den entsprechenden Zeitintervallen zuvor. Auch das zunehmende Durchschnittsalter der HLTx-Patienten kann für dieses unterschiedliche Abschneiden innerhalb der verschiedenen Zeitperioden verantwortlich sein. Das errechnete Euroscore-Ergebnis lässt jedoch keinerlei Schlussfolgerungen diesbezüglich zu.

Reichart et al. geben in dem Zeitraum bis zum Jahr 2000 eine 1-Jahresüberlebensrate von 63% an. Betrachtet man nun den gesamten HLTx-Zeitraum von 1983 bis 2010 errechnet sich für das Gesamtkollektiv eine 1-JÜR von 61%. Auch im Hinblick auf die 5-JÜR ergeben sich

nur geringfügige Unterschiede. So lag die aus der Kaplan-Meier-Kurve geschätzte 5-JÜR bis zum Kalenderjahr 2000, bei einem Patientenkollektiv von n=51 HLTx-Patienten, knapp unter 50%, wohingegen die errechnete 5-JÜR aller 80 HLTx-Patienten 44% beträgt.

Im Vergleich mit anderen Transplantationszentren divergieren die Daten teilweise deutlich. Yadav et al. analysierten 15 en bloc HLTx-Patienten, die im Zeitraum von 1999 bis 2006 am Prince Charles Hospital in Queensland kombiniert transplantiert wurden³⁵. Sowohl das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, als auch das mittlere Alter der entsprechenden Organspender lag jeweils höher, als das der Patienten am Klinikum Großhadern und betrug 37 Jahre für HLTx-Patienten. Folglich lag es mit 8 Jahren über dem am Zentrum Großhadern ermittelten Durchschnittsalter. Das mittlere Alter der Spender liegt bei rund 34 Jahren; am Zentrum Großhadern waren die entsprechenden Organspender dagegen deutlich jünger. Yadav et al. geben in ihrer Studie eine 3-JÜR bzw. 5-JÜR von 83% bzw. 62%. Im Vergleich dazu liegen die entsprechenden Überlebensraten der am Klinikum Großhadern kombiniert Herz- und Lungen-transplantierten Patienten bei 53% und 44%; die perioperative Mortalität weist am Klinikum Großhadern ebenfalls einen höheren Wert auf. Am Prince Charles Hospital sind in der Zeit von 1999 bis 2006 lediglich 7% (n=1) der HLTx-Patienten perioperativ verstorben, wohingegen der prozentuale Anteil der perioperativen Mortalität am Zentrum Großhadern auf alle 80 HLTx-Patienten im Alter von 2 bis 54 Jahre gesehen bei deutlich höheren Fallzahlen auch folglich höher liegt. Betrachtet man dagegen den selben Zeitraum (1999- 2006) liegt die perioperative Mortalität am Klinikum Großhadern bei 25%. Festzuhalten gilt, dass eben jener in Queensland perioperativ verstorbener HLTx-Patient an einer nicht zu stillenden Blutung verstarb, wohingegen die n=5 HLTx-Patienten am Klinikum Großhadern zumeist an einem MOV verstarben; keiner dieser Organempfänger verstarb perioperativ; zumindest nicht gemäß der Aktenlage an Blutungen. Genauere Gründe für die unterschiedlichen Überlebensraten, sowie die unterschiedliche perioperative Mortalität sind nur schwer zu finden. Ein womöglich entscheidender Faktor ist die abweichende Zahl der insgesamt durchgeführten HLTx-Eingriffe beider Häuser (n=15 vs. n=80). Auf Grund der geringeren HLTx-Zahlen und der damit verbundenen geringeren Tx-Erfahrung, könnte auch die potentiellen Organempfänger womöglich stärker selektioniert worden sein. Ob und inwiefern sich jedoch die Daten aus Queensland denen aus Großhadern bei adäquaten Fallzahlen angleichen werden, gilt vorerst abzuwarten.

Izquierde und Kollegen³⁶ betrachteten einen HLTx-Zeitraum von 15 Jahren. Innerhalb dieser Zeitperiode wurden 25 HLTx durchgeführt, das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Transplantation lag laut Autorenschaft bei 38 Jahren. In dieser 2007 veröffentlichten Studie wurde die 1-JÜR und 5-JÜR mit 50% bzw. 37% angegeben. Demgegenüber zeigen die Überlebensraten beider Zeitpunkte am Klinikum Großhadern deutlich bessere Ergebnisse.

Seit dem Jahr 1981 wurden auch an der Stanford University kombinierte HLTx durchgeführt. Deuse et al.³⁷ berichten über einen Zeitraum von 27 Jahren (1981- 2008) kombinierter HLTx. Im Vergleich zu den 80 HLTx-Eingriffen am Transplantationszentrum Großhadern wurden in der gleichen Zeit nahezu dreimal mehr Transplantationen dieser Art in Stanford durchgeführt. Insgesamt waren von den 212 HLTx-Patienten 125 weiblich und 87 männlich (w:m = 59:41 %). In einem ähnlichen Verhältnis war auch die Geschlechterverteilung der HLTx-Patienten

in Großhadern. Auch hier wurden tendenziell mehr Frauen als Männer kombiniert transplantiert.

Laut Deuse und Kollegen lag das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Transplantation bei 31 Jahren³⁷. Ähnlich wie das von Yadav et al.³⁵ angegebene Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der HLTx, lag auch das der an der Stanford University transplantierten Patienten im Vergleich zu den Daten aus Großhadern darüber; das durchschnittliche Spenderalter dagegen lag mit 25 Jahren wiederum geringfügig darunter. Die Indikationen, die in Stanford letztlich eine kombinierte HLTx zur Folge hatten, sind weitestgehend identisch mit denen des Zentrums Großhadern. Neben der am häufigsten vertretenden PAH, wurden kongenitale Herzfehler, die CF und Emphyseme als Indikatoren für eine kombinierte Transplantation von Deuse und Kollegen angegeben. Auch im Hinblick auf die Todesursachen der jeweiligen dokumentierten Organspender findet sich eine sehr ähnliche Reihenfolge wieder. Die beiden führenden Todesursachen auf Seiten der Organspender waren sowohl bei Deuse et al., als auch am Klinikum Großhadern in absteigender Häufigkeit das SHT bzw. laut Deuse et al. „*motor vehicle accidents*“ und die ICB. Mit einer bemerkenswerten Häufigkeit waren darüberhinaus Schussverletzungen mit Todesfolge eine weitere Todesursache an der Stanford University.

Im Hinblick auf das Überleben beträgt die mittlere Überlebenszeit Deuse et al. zufolge ca. 5 Jahre. Dieses Ergebnis liegt im Vergleich mit den errechneten Ergebnissen des Klinikums Großhadern unter deren durchschnittlichen Überlebenszeit. Deuse et al. beziehen sich jedoch hierbei ausschließlich auf Patienten, die zum Zeitpunkt der HLTx älter als 17 Jahre alt waren, wohingegen das Langzeitüberleben am Klinikums Großhadern sämtliche HLTx-Patienten im Alter von 2 bis 54 Jahre mit in die Berechnung einschließt. Das Durchschnittsüberleben der pädiatrischen Patienten an der Stanford University wird mit knapp 6 Jahren angegeben. Ähnlich wie bei den Vergleichsdaten der pädiatrischen HLTx-Patienten von Yadav et al.³⁵, liegt auch das Stanford-Ergebnis unter dem der pädiatrischen Patienten (0-10 Jahre) des Zentrums Großhadern. Betrachtet bzw. vergleicht man jedoch die Altersgruppe der 11-20 jährigen HLTx-Patienten, so erzielt dieses Patientenkollektiv (n=14) ebenfalls ein durchschnittliche Überlebenszeit von ca. 6 Jahren.

Dandel et al.³⁸ berichten über einen gemeinsamen LTx- und HLTx-Zeitraum von 9 Jahren, in denen neben 10 DLTx-, insgesamt 11 rein pädiatrische HLTx-Eingriffe vorgenommen wurden. Diese 11 Patienten im Alter von $14,4 \pm 3,5$; [6-18] Jahren erzielten dabei ein 3-Jahresüberleben von 63,6%; die 5-JÜR betrug laut Autorenschaft knapp über 50%. Wie auch in den Vergleichen mit den zuvor genannten Studien liegen die jeweiligen Ergebnisse des Klinikums Großhadern, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv auch hier unter den von Dandel et al. veröffentlichten Daten. Jedoch gilt festzuhalten, dass auch innerhalb der bzgl. des Alters gruppierten HLTx-Patienten des Klinikums Großhadern, die Altersgruppe der 0-10 Jährigen im Vergleich zum Gesamtkollektiv wesentlich bessere Langzeitüberlebensraten aufweisen. Reduziert man jedoch die Patientenzahl lediglich auf die 0-10 bzw. 11-20 jährigen HLTx-Patienten, so erzielt die jüngste Altersgruppe (0-10 Jahre) abermals eine deutlich bessere 3- und 5-JÜR. Die 3- und 5-Jahresüberlebensraten der Altersgruppe der 11-20 jährigen Organempfänger des Klinikums Großhadern lagen dagegen jeweils unter denen von

Dandel et al. publizierten Ergebnissen. Betrug die Differenz bzgl. der 3-JÜR noch lediglich 3%, so treten im Hinblick auf die 5-JÜR deutliche Unterschiede auf. Dandel et al. geben eine Überlebensrate von 54,5% an, wohingegen die 5-JÜR am Klinikum Großhadern für HLTx-Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 11 und 20 Jahre alt waren, bei fast 40% liegt. Sicherlich ist es auch an dieser Stelle schwierig, auf Grund der etwas ungleichen Altersgruppierungen Ursachen für das unterschiedliche Überleben der jeweiligen pädiatrischen HLTx-Patienten zu finden, jedoch zeigt sich beim Vergleich der pädiatrischen Patienten, dass die Altersgruppe der 0-10 Jährigen am Klinikum Großhadern i.d.R. eine bessere 3-JÜR und 5-JÜR erzielten. Die 3- und 5-JÜR der 11-20 Jahre alten HLTx-Patienten dagegen lagen tendenziell eher etwas unterhalb der Ergebnisse der zu vergleichenden Patientengruppe.

Ein weiterer Aspekt, den Dandel M. et al. in ihrer Arbeit herausstellen, ist die Tatsache, dass „bei Mädchen [...] die Langzeitüberlebensrate höher als bei Jungen [war], die Unterschiede erwiesen sich jedoch, bei geringer Patientenzahl, [...] als nicht signifikant.“³⁸ Insgesamt verteilte sich das Patientenkollektiv auf 11 Mädchen und 10 Jungen, wobei eine genauere Zuordnung der Art der Transplantation nicht vorgenommen wurde. Auch am Klinikum Großhadern wurden mehr Frauen als Männer kombiniert transplantiert. Jedoch zeigten die männlichen Patienten ein besseres mittleres Überleben und folglich auch bessere Langzeitüberlebensraten. Jedoch erwiesen sich auch hier die Unterschiede als nicht signifikant.

Im Jahr 2012 veröffentlichte die ISHLT eine Studie³⁹ über die kombinierte Herz-Lungentransplantation, die den Transplantationszeitraum von 1982 bis 2010 analysierte. Laut ISHLT-Angaben betrug die sog. *Conditional half life time* in diesem Zeitraum nahezu 10 Jahre (*half-life-time*: 3,2 Jahre). In einer vergleichbaren Zeitperiode erzielten die HLTx-Patienten am Klinikum Großhadern dagegen, wie bekannt, ein durchschnittliches Gesamtüberleben von etwas über 6 Jahren. Betrachtet man dagegen die einzelnen Überlebensraten, so spiegeln die Ergebnisse aus Großhadern diejenigen der ISHLT annähernd wieder. Lagen die 1-, 3- und 5-JÜR laut ISHLT-Angaben über einen Zeitraum von 28 Jahren (1982- 2010) bei 63%, 53% und 44%, so ergeben sich an Hand der Datenlage aus Großhadern geringfügig bessere prozentuale Überlebensraten. Auch auf 10 Jahre gesehen ähneln sich die jeweiligen Überlebensraten. Die Gesamt-10-JÜR aller HLTx-Eingriffe beträgt 31%, die 10-JÜR aus Großhadern liegt dagegen bei 34%.

Innerhalb dieser Studie werden jedoch pädiatrische HLTx-Patienten separat betrachtet und analysiert. Somit beziehen sich oben genannte ISHLT-Ergebnisse allein auf Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation älter als 17 Jahre alt waren. Sowohl die von Reichert et al.³⁰ veröffentlichten Ergebnisse bezogen auf die ersten 17 Jahre der HLTx am Zentrum Großhadern, als auch die Ergebnisse des gesamten Analysezeitraumes von 27 Jahren ergaben jeweils geringfügig bessere jährliche Überlebensraten im Vergleich zu den ISHLT-Daten. Folglich blieb der positive Trend bzw. Tendenz über den gesamten Transplantationszeitraum von 27 Jahre erhalten.

Vergleicht man dagegen die jeweiligen Überlebenszeiten der pädiatrischen HLTx-Patienten, liegen die prozentualen Raten der Patienten aus Großhadern deutlich über denen der ISHLT. Zu bemängeln wäre an dieser Stelle die Tatsache, dass die Altersgrenzen der zu vergleichenden Gruppen nicht exakt übereinstimmen. Die ISHLT setzt die Altersgrenzen auf 1-11 Jahre, sowie 12-17 Jahre, wohingegen die Altersgruppierung der Patienten aus Großhadern auf 0-10 bzw. 11-20 Jahre festgelegt wurde. Gesamt betrachtet ergibt sich für die 1-11 Jahre alten HLTx-Patienten, laut ISHLT-Angaben, eine 1-JÜR von 68%, dem gegenüber liegt die 1-JÜR der 0-10 jährigen HLTx-Patienten am Klinikum Großhadern deutlich höher. Auf Grund der Tatsache, dass sowohl die 3-, als auch die 5-JÜR der Patienten des Klinikum Großhadern auf einem konstant hohem Prozentwert verharrten (89%), wohingegen die entsprechende 3- und 5-JÜR der 1-11 jährigen „ISHLT-Patienten“ kontinuierlich abnahmen (50,8% bzw. 41,3%), ist eine deutliche Diskrepanz zu erkennen. Zwar reduziert sich der prozentuale Wert der 10-JÜR dieser Patientengruppe am Klinikum Großhadern, jedoch bleibt ein deutlicher Unterschied in den Überlebensraten nach wie vor zu erkennen. Sicherlich spielt die unterschiedliche Anzahl der durchgeführten HLTx in dieser Altersgruppe eine Rolle. So bilden lediglich 9 HLTx-Patienten im Alter zwischen 0-10 Jahre die Grundlage für die Berechnungen der JÜR-Werte am Transplantationszentrum Großhadern, wohingegen sich die o.g. JÜR-Werte der ISHLT-Statistik auf insgesamt 507 HLTx-Eingriffe stützt. Nichts desto weniger sind die Überlebenszeiten dieser Patientengruppe am Klinikum Großhadern ein bemerkenswertes Ergebnis.

Laut ISHLT-Statistik wurde in der Zeit von 1981 bis 2011 insgesamt 165 Kinder im Alter zwischen 12 und 17 Jahren kombiniert Herz-Lunge transplantiert; in dem zu vergleichenden Zeitraum wurden am Zentrum Großhadern 14 Patienten im Alter von 11-20 Jahren transplantiert. Die jeweiligen 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten dieser beiden Patientengruppen ähneln sich jedoch weitestgehend, trotz des etwas unterschiedlichen Altersrahmens. Die Überlebensrate im 3. Jahr nach der HLTx zeigt die größte Differenz beider Werte auf; sie liegt jedoch noch unter 10%.

An dieser Stelle bietet sich auch ein Vergleich an bzgl. der Überlebensraten der rein Herz- oder rein Lungen-transplantierten (HTx/ LTx) Patienten, um zu klären, in wie weit sich diese drei Transplantationen hinsichtlich ihrer jeweiligen Überlebensrate unterscheiden gerade vor dem Hintergrund ähnlicher Primärindikationen wie angeborene Herzfehler oder der CF.

Diverse Studien^{40 41 42 43 44} belegen, dass im Vergleich zu den HLTx-Patienten, die jeweiligen Überlebensraten der HTx-Patienten, bei ähnlichen Primärindikationen, deutlich höher liegen. So analysierten Kofler et al.⁴⁰ einen HTx-Zeitraum von ebenfalls 27 Jahren. Die entsprechenden 1-, 5- und 10- JÜR ergaben laut Kofler und Kollegen 76%, 69% und 56% und liegen damit deutlich über denen der HLTx-Patienten (61%, 44% und 34%). Ähnliche Überlebensraten geben auch Healy und Kollegen an⁴¹. Die prozentuale Überlebensrate im 1. Jahr lag bei 78%. Fünf bzw. 10 Jahre nach der HTx beträgt die Überlebensrate laut Healy et al 69% bzw. 59%. Die prozentuale Überlebensrate der insgesamt 6528 untersuchten HTx-Patienten wird von Allmenar et al. im ersten Jahr mit 77% angegeben und entsprechen somit den zuvor genannten Werten weitestgehend. Fünf Jahre nach der Transplantation des Herzens beträgt die Überlebensrate 66%; im 10. Jahr nach der HTx gibt Allmenar et al. die

Überlebensrate mit 53% an⁴². Besonders bei den von Dellgren et al. angegebenen Überlebensraten zeigt sich ein deutlicher Unterschied bzgl. der Lebenszeit der HLTx- und HTx-Patienten⁴³. Dellgren et al. berichten über einen HTx-Zeitraum von 30 Jahren und geben für die 1-JÜR und 5-JÜR 85% bzw. 76% an. 10 Jahre nach der Transplantation beläuft sich der Anteil der noch lebenden Patienten auf 61%. In einer 399 HTx-Patienten umfassenden Studie von Hamour und Kollegen waren nach einem Jahr noch 79% und nach 10 Jahren noch 62% der transplantierten Herz-Patienten am Leben⁴⁴. Zusätzlich geben Hamour et al. eine perioperative Mortalität von 14% an. Im Vergleich dazu beträgt die perioperative Mortalität der HLTx-Patienten am Klinikum Großhadern 19%.

Auch die Ergebnisse der Überlebenszeiten der lediglich Lungen-transplantierten Patienten (LTx bzw. DLTx) liegen über den Ergebnissen der HLTx-Patienten aus Großhadern. Chang et al. berichten über 344 DLTx bei 339 Patienten innerhalb eines Zeitraum von 15 Jahren⁴⁵ und geben eine 1-Jahresüberlebensrate von 79% an; die 1-JÜR der HLTx-Patienten aus Großhadern liegt dagegen bei 61%. Gleichermaßen zeigt auch der prozentuale Überlebensanteil drei bzw. fünf Jahre nach der Transplantation ein besseres Ergebnis im Vergleich zu den HLTx-Patienten. Chang und Kollegen geben eine Überlebensrate von 60% im dritten und 52% im fünften Posttransplantationsjahr an. Auch die ersten veröffentlichten Ergebnisse der LTx in Spanien von Coll und Kollegen zeigen ähnliche Tendenzen in den jeweiligen Überlebenszeiten⁴⁶. In der Zeit von 2006 bis 2010 wurden insgesamt 951 LTx durchgeführt und ergaben eine 1-Jahresüberlebensrate von 72%; die 3-JÜR wird mit 60% angegeben. Meyer et al. analysieren in ihrer Studie insgesamt 450 LTx-Patienten (157 SLTx, 283 DLTx) und geben im 1. und 3. Jahr eine Überlebensrate von 83% bzw. 70% und fünf Jahre nach der LTx von 54% an⁴⁷. Ebenso liegen auch die von de Perrot und Kollegen ermittelten und publizierten LTx-Überlebensergebnisse über denen der HLTx-Patienten. De Perrot et al. geben eine 5- und 10-JÜR von ca. 55% bzw. 35%⁴⁸. Im Vergleich dazu liegen die Überlebensergebnisse aus Großhadern bei 44% und 33%. Auch im Vergleich zu den von der ISHLT veröffentlichten Ergebnisse bzgl. der Überlebenszeiten der HTx-Patienten³⁹ ist ein deutlicher Unterschied zu den Überlebensraten der HLTx-Patienten zu erkennen.

Anhand der oben genannten Ergebnisse wird deutlich, dass sowohl HTx- als auch LTx-Patienten ein besseres Outcome erzielen, als die am Klinikums Großhadern dokumentierten HLTx-Patienten. Auch die von der ISHLT veröffentlichten Überlebensraten³⁹ liegen im Vergleich zu den oben dargestellten Ergebnissen der Singel-Organtransplantationen (HTx und LTx) deutlich darunter. Da jedoch das Überleben der HLTx-Patienten am Klinikum Großhadern denen der ISHLT weitestgehend entsprechen, ist der aufgezeigte Unterschied kein außergewöhnliches Vorkommen.

Mögliche Gründe für die Diskrepanz der Überlebensraten könnte der jeweilige präoperative Gesundheitszustand der Patienten sein. Einerseits gilt festzuhalten, dass eine HTx bzw. LTx für die jeweiligen Patienten sicherlich die ultimo ratio der Behandlungsmöglichkeiten darstellt, jedoch gilt es zu bedenken, dass sowohl bei diesen beiden transplantationspflichtigen Patientengruppen jeweils nur ein Organ irreparabel geschädigt ist, wohingegen HLTx-Patienten auf Grund der 2-Organbeteiligung (primärer und konsekutiver

sekundärer irreparabler Organschaden) schwerwiegender in ihrer Gesundheit eingeschränkt sind. Folglich „[ist] die Überlebensrate [...] von der Art der Grunderkrankung abhängig“⁴⁹.

Anhand der Daten aus dem Klinikum Großhadern betrug die LV-EF zum Untersuchungszeitpunkt im 1. und 3. Jahr nach der HLTx ca. 68% bzw. ca. 61%. Fünf Jahre nach der kombinierten Transplantation stieg der Durchschnittswert der LV-EF erneut wieder an und verbesserte sich 10 Jahre posttransplantationem nochmals geringfügig. Dem gegenüber stehen beispielsweise die HTx-Ergebnisse von Streeter et al. Diese untersuchten und analysierten insgesamt 71 HTx-Patienten im Zeitraum von Dezember 2002 bis März 2003. Innerhalb dieses Zeitfensters lag das prozentuale Ergebnis des LV-EF-Wertes ein Jahr nach der HTx bei 74%. Die weiteren Untersuchungsergebnisse wurden von Streeter und Kollegen jeweils in einer 2-Jahres-Episode zusammengefasst. Somit betrug die durchschnittliche LV-EF zwei bis drei Jahre nach der Transplantation des Herzens 76% (bzw. 3 bis 4 Jahre posttransplantationem 72%). Zum Routineuntersuchungszeitpunkt vier bis fünf Jahre nach der HTx geben die Autoren eine LV-EF von rund 81% (bzw. 5 bis 6 Jahre posttransplantationem 78%) an. Streeter et al. zufolge nach fällt das LV-EF-Ergebnis neun bis zehn Jahre nach HTx auf ca. 71%⁵⁰. Bedanova et al. untersuchten u.a. 84 HTx-Patienten und geben einen durchschnittlichen LV-EF-Wert im 1. postoperativen Monat von 60% an⁵¹. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt liegt das am Klinikum Großhadern ermittelte durchschnittliche LV-EF-Ergebnis bereits über den von Bedanova und Kollegen veröffentlichten Daten. Sun und Kollegen untersuchten über einen Zeitraum von drei Jahren insgesamt 406 HTx-Patienten und teilten diese in zwei Gruppen ein; mit positivem (Gruppe 1; n= 268) und ohne positivem Biopsie-Resultat (Gruppe 2; n= 138) hinsichtlich einer möglichen Abstoßungsreaktion des Herzens. In Bezug auf die Ergebnisse der LV-EF beider Gruppen geben die Autoren nahezu identische Durchschnittswerte an. Gruppe 1 erzielte eine mittlere LV-EF von 61%; das Durchschnittsergebnis der Gruppe 2 betrug dagegen etwas weniger. Der dazugehörige p-Wert wird von den Autoren mit $p=0,45$ angegeben⁵². Zusätzlich zur LV-EF geben Sun und Kollegen für beide Gruppen einen durchschnittlichen LV-EDD-Wert an. Dieser beträgt für die Patientengruppe ohne positives Biopsie-Ergebnis 42mm; für die Gruppe mit positiven Biopsie-Ergebnis 41mm; der entsprechende p-Wert liegt bei 0,57.

Da sich der von Sun et al. angegebene Analysezeitraum über drei Jahre erstreckt und die Autoren keine weitere zeitliche Untergliederung ihrer Ergebnisse präsentieren, ist ein Vergleich mit den HLTx-Ergebnissen aus Großhadern nur bedingt aussagekräftig. Zusätzlich muss festgehalten werden, dass ein Teil der Patienten bereits erste Anzeichen einer Abstoßungsreaktion zeigte – in diesem Fall Patienten der Gruppe 2 - und somit womöglich schon gewisse Einschränkungen in der Herz- bzw. Pumpfunktion bestanden. Somit wäre das im Durchschnitt schlechtere LV-EF-Ergebnis durchaus plausibel. Jedoch unterscheiden sich eben jene LV-EF-Ergebnisse kaum von denjenigen der Patienten ohne biopsische Abstoßungszeichen (Gruppe 1); beide Mittelwerte liegen, bezogen auf die ersten drei Jahre nach der HLTx, stets unter den Ergebnissen aus Großhadern. Gleiches gilt auch für die Ergebnisse der LV-EDD-Werte.

Somit weisen die von Sun et al. veröffentlichte LV-EF-Durchschnittswert einen deutlichen Unterschied im Vergleich zu den entsprechenden Mittelwerten des Klinikums Großhadern

auf. Bei mehr oder weniger gleicher Anzahl an Probanden erzielten die von Streeter et al. untersuchten HTx-Patienten dagegen geringfügig bessere LV-EF-Ergebnisse, als die aus Großhadern. Faktoren, die diese Ergebnisdifferenz erklären könnten, wie beispielsweise Unterschiede im Organzustand der entsprechenden Spender, der Operations-/Transplantationszeiten, der Ischiämiezeiten, der HLM-Zeiten oder Daten, die den postoperativen Verlauf betreffen, werden jedoch von den entsprechenden Autoren in ihren jeweiligen Publikationen nicht erwähnt und stehen daher für mögliche Diskussionen nicht zur Verfügung.

Im Hinblick auf mögliche Herzvitien, ist die Trikuspidalinsuffizienz eine häufige postoperative Folge bzw. Komplikation^{50 53 54}. In gewisser Weise spiegelt sich ähnliches auch in den HLTx-Daten aus Großhadern wieder. Die Häufigkeitsverteilung der an einer Klappeninsuffizienz neuerkrankten bzw. neudiagnostizierten HLTx-Patienten geht nämlich fast ausschließlich zu Lasten der Trikuspidalklappe. Des weiteren fällt auch auf, dass die Trikuspidalklappe im Vergleich zur Mitralklappe oder Aortenklappe bis auf wenige Ausnahmen (14 bzw. 15 Jahre nach kombinierter HLTx) stets einen schwereren Insuffizienzgrad aufweist. Im Laufe des 27 jährigen Betrachtungszeitraumes musste lediglich ein HLTx-Patient mit einem Herzschrittmacher am Klinikum Großhadern postoperativ versorgt werden. Bei insgesamt 1000 HTx-Eingriffen am Klinikum Großhadern im Zeitraum von 1981 bis 2008 mussten dagegen 7% mit einem Schrittmacher therapiert werden⁴⁰. In wie fern sich diese beiden Ergebnisse bei annähernd gleichen Fallzahl ähneln würde, bleibt jedoch abzuwarten.

Speziell bei Transplantationen der Lunge ist das Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS) mit einer der Faktoren, die das Langzeitüberleben der Patienten begrenzen⁵⁵. Reichart et al.³⁰ geben für das 1., 2. und 3. Jahr nach der kombinierten HLTx eine BOS-Freiheit von 88%, 73% und 50% an. Betrachtet man nun den gesamten Analysezeitraum von 27 Jahren, liegen jedoch die entsprechenden BOS-Freiheiten im 1. Jahr bei 100%, im 2. Jahr 93% und im 3. Jahr bei 90%. Gründe für die Unterschiede der BOS-Ergebnisse sind vorerst nicht eindeutig zu erklären. Sicherlich spielt die eingeschränkte Datenvollständigkeit eine entscheidende Rolle. Ob sie jedoch diese offensichtliche Diskrepanz letztlich vollständig erklärt, ist fraglich. Die prozentuale BOS-Freiheit innerhalb der ersten 3 Jahre nach der HLTx werden von Reichenspurner und Kollegen mit 82%, 59% und 50% angegeben⁵⁶. Nach 5 Jahren wurden bei 66% der Transplantierten ein BOS diagnostiziert. Tamm et al. geben mit 87% einen ähnlichen prozentualen Wert der BOS-Freiheit im 1. postoperativen Jahr an⁵⁷. Fünf Jahre nach der en bloc Transplantation von Herz und Lunge war der Anteil der BOS-freien HLTx-Patienten mehr als 50%.

Eine Vergleichsstudie zu rein lungentransplantierten (LTx) Patienten von Burton und Kollegen⁵⁸ bezifferten den Anteil an BOS-freien Patienten mit 81% im 1. Jahr nach der LTx. Im 3. postoperativen Jahr fiel der prozentuale Anteil auf knapp über 50%. Für das 5. und 10 Jahr nach der LTx lag die jeweilige BOS-Freiheit bei 38% und 15%. Ähnliches berichteten auch Meyers und Kollegen. Die prozentualen BOS-Freiheit zum Zeitpunkt ein, drei und fünf Jahre nach der Transplantation zeigen eine sehr ähnlich abnehmende Tendenz der Prozentwerte.

Alle oben genannten Ergebnisse, unabhängig vom Transplantationseingriff, HLTx oder LTx, mit Ausnahme der Prozentwerte des Klinikums Großhadern, spiegeln die von der ISHLT veröffentlichten Gesamtergebnisse weitestgehend wieder. Laut ISHLT-Angaben liegt der Anteil der BOS-freien Patienten im 1. und 2. Jahr nach der kombinierten HLTx bei 91% und 83%. In den 3 darauffolgenden postoperativen Jahren beträgt die prozentuale BOS-Freiheit 72%, 66%, 60%.

Prinzipiell wird das BOS bekanntlich über den BEST-FEV1-Wert definiert⁵⁹. Am Klinikum Großhadern wurde während des gesamten Analysezeitraumes der BEST-FEV-1 am häufigsten ein Jahr nach der kombinierten HLTx erzielt. Insgesamt betrug der prozentuale Anteil dabei ca. 27%. Vergleichsdaten aus anderen Transplantationszentren liefern beispielsweise Suhling und Kollegen. Sie untersuchten 122 LTx-Patienten u.a. hinsichtlich des zeitlichen Vorkommens des Best-FEV1-Wertes. Laut Autorenaussagen lag nach ca. einem $\frac{3}{4}$ Jahr am häufigsten ein Best-FEV-1-Ergebnis vor⁶⁰.

Nebenbei erwähnen Dandel et al.³⁸ auch die Tatsache, dass bei allen Patienten, die mindestens den 6. postoperativen Monat überlebt haben, ein BOS nachzuweisen war. Folglich wären 100% der HLTx-Patienten an einem BOS unterschiedlichen Grades erkrankt. Reichenspurner und Kollegen⁵⁶ geben dagegen ein BOS-Vorkommen von 64% bei Patienten die länger als 3 Monate gelebt haben, an. Ähnliche Vorkommnisse werden auch von Tamme et al.⁵⁷ in ihrer Publikation beschrieben. Hier wird ein Zusammenhang mit einer BOS-Erkrankung in 86% aller verstorbenen HLTx-Patienten angegeben. Hachem et al. kommen zu der Schlussfolgerung, dass das BOS die führende Ursache für die späte Morbidität und Mortalität der, in ihrem Fall lungentransplantierten Patienten ist⁶¹. All diese Angaben können jedoch durch die am Klinikum Großhadern ermittelten Ergebnisse nicht bestätigt werden. Insgesamt lag die Todesursache BOS für HLTx-Patienten am Transplantationszentrum Großhadern bei ca. 7%.

Generell nimmt die Zahl der kombinierten HLTx fortschreitend ab und stagniert seit ein paar Jahren auf einem niedrigen Level. Deuse et al. erwähnen, dass die kombinierte HLTx mittlerweile ein zunehmend seltener gewordener operativer Eingriff in den USA geworden ist³⁷. Diese Tendenz spiegelt sich somit nicht nur am Zentrum Großhadern im Laufe des 27 jährigen Analysezeitraumes wieder. Gleichermäßen zeigt sich dies auch bei Betrachtung der weltweiten Gesamtzahlen anhand der ISHLT-Daten³⁹.

Allgemein gesehen unterliegt die Indikation zur kombinierten HLTx seit geraumer Zeit einem Wandel. Mittlerweile hat sich die Indikationsstellung zur HLTx vor dem Hintergrund neuerer etablierter medizinischer Interventionsmöglichkeiten, sowohl auf dem operativen, als auch auf dem konservativen Sektor weitestgehend geändert. Verbesserte medikamentöse Therapien wie beispielsweise bei der PAH oder der CF sind sicherlich einer der Gründe für einen Rückgang der HLTx-Eingriffe. In einem von Haverich herausgegeben Artikel aus dem Jahre 1994 wird noch, auf Grund mangelnder medikamentöser Therapiealternativen eine Lungentransplantation i.S. einer isolierten LTx oder die kombinierten HLTx als mögliche Therapieoption für PAH-Patienten genannt⁶². Im Jahre 2005 halten dagegen Olschewski und Kollegen fest, dass „die Therapie der pulmonalen Hypertonie [...] in den vergangenen Jahren

große Fortschritte gemacht [hat]. Dazu zählt besonders die Entwicklung von gezielten Medikamenten für die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) [...]“⁶³. Prostazyklin-Analoga wie Epoprostenol, Beraprost oder Iloprost, welche gegenwärtig zum Einsatz kommen, sind Beispiele für solche gezielten Pharmaka. Auch Endothelinrezeptorantagonisten wie Bosentan, Sitaxsentan und Ambrisentan werden zur medikamentösen Therapie der PAH herangezogen. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren wie das bekannte Sildenafil oder auch Kalziumantagonisten stellen eine weitere Therapieoption dar^{63 64 65 66 79 85}.

Oudiz und Kollegen analysierten 90 PAH-Patienten unter dem Einfluss von Treprostinil. Sie schlussfolgerten, dass, neben den positiven Effekten auf die Hämodynamik, eine kontinuierliche subkutane Treprostenil-Infusion nachweislich auch eine Verbesserung der Allgemeinsymptome der PAH zur Folge hat⁶⁷. Zu der gleichen Erkenntnis kommen auch Benza et al.⁶⁸, Simonneau et al.⁶⁹ und McLaughlin et al.⁷⁰. Letztere beschränken den Treprostinil-Einsatz jedoch auf eine kurze Anwendungszeit.

McLaughlin und Kollegen analysierten insgesamt 162 PPH-Patienten, die mit dem Prostazyklin-Analoga Epoprostenol behandelt wurden. Die 1-, 2- und 3-JÜR lag dabei bei ca. 88%, 76% und 63%. McLaughlin et al. folgern daraus, dass der Einsatz von Epoprostenol das Langzeitüberleben von PPH-Patienten positiv beeinflusst⁷¹. Sitbon et al. kommen bei 178 PPH-Patienten unter Epoprostenoltherapie zu sehr ähnlichen Überlebensraten⁷².

Auch eine „1-year-follow-up-Studie“ von Sitbon et al., in der 32 unter Bosentantherapie stehende PAH-Patienten analysiert wurden, ergaben vielversprechende Ergebnisse. So konnte gezeigt werden, dass Patienten hinsichtlich ihrer hämodynamischen Eigenschaften von dieser Therapie nachhaltig profitiert⁷³. Bereits 1998 konnten Conte und Kollegen anhand einer Kohorte von 42 PPH-Patienten darlegen, dass eine kontinuierliche intravenöse Prostazyklininfusion bei 70% (n=27 von 37) der zur Transplantation gelisteten Patienten eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigten, so dass eine Transplantation vorerst nicht mehr notwendig war⁷⁴.

Im Vergleich dazu liegen die Überlebenszeiten der nicht-therapierten PAH-Patienten deutlich niedriger. D’Alonzo et al. zufolge beträgt die Überlebensrate im 1. Jahr 68%, im 3. Jahr 48% und 5 Jahre nach der Erstdiagnose der PAH nur noch 34%⁷⁵. McLaughlin und Kollegen geben eine 1-, 3- und 5 JÜR von 68%, 48% und 34% an; die mediane Überlebenszeit nicht-therapierter PAH-Patienten liegt, laut McLaughlin et al. bei gerundet 3 Jahren⁷¹. Sowohl Vachiéry J-L.⁶⁵, als auch Jansa und Kollegen⁷⁶ geben ebenfalls eine mittlere Überlebenszeit von ca. 2- 3 Jahren nach Diagnosestellung an, sofern sich der Patient keiner spezifischen PAH-Therapie unterzieht. Der Konsensus ist sicherlich der Wunsch nach einem frühzeitigen Beginn der therapeutischen Intervention. Es stellt sich jedoch die berechtigte Frage, ob eine medikamentöse Therapie, letztlich ein operatives Vorgehen, sprich eine Transplantation verdrängt bzw. verdrängen kann.

Radley-Smith et al. sehen beispielsweise die therapeutische Indikation zur Transplantation (LTx oder HLTx) erst dann gegeben, wenn die konservative PAH-Therapie völlig ausgeschöpft ist⁷⁷. Für Hayes und Kollegen dagegen stellt die kombinierte HLTx die

bevorzugte Therapieoption bei Patienten mit komplexen kongenitalen Erkrankungen dar⁷⁸, die ihrerseits sehr häufig mit einer PAH vergesellschaftet ist. Laut Zuckerman und Kollegen ist die PAH eine der häufigsten Folgen bzw. Komplikationen angeborener Herzfehler⁷⁹.

Betrachtet man hingegen die Überlebensraten der transplantierten PAH-Patienten, so berichten Toyoda und Kollegen von 30 PAH-Patienten, die im Zeitraum von 1994 bis 2006 einer Tx (2 SLTx, 20 DLTx und 8 HLTx) zugeführt wurden. Insgesamt lag die Überlebensrate dabei im 1. Jahr bei 86%, im 5. Jahr bei 75% und im 10 Jahre nach der Tx bei ca. 66%. Eine genauere Untergliederung der einzelnen Überlebensraten wurde jedoch nicht vorgenommen⁸⁰. Die Überlebensraten der PAH-Patienten am Klinikum Großhadern, die kombiniert Herz-Lungen-transplantiert wurden, betragen dagegen im 1. Jahr 70%. Dies entspricht dem Ergebnis der ISHLT. Im 3. Jahr dagegen ist ein Unterschied zwischen den jeweiligen Überlebensraten zu erkennen. Die 3-JÜR der HLTx-Patientengruppe am Klinikum Großhadern liegt deutlich über dem Überleben der ISHLT. Im 5. und 10. Jahr nach der HLTx hat sich das Verhältnis jedoch wieder umgekehrt und die Überlebensraten aus Großhadern liegen wieder unter denen der ISHLT³⁹.

Vergleicht man nun die jeweiligen Überlebensraten der transplantierten mit den nicht-transplantierten PAH-Patienten, könnte man theoretisch zu der Schlussfolgerung kommen, dass konservativ behandelte Patienten ein besseres Outcome an den Tag legen, als transplantierte Patienten. Dies ist jedoch an dieser Stelle nicht zwingend richtig, gilt es doch zu bedenken, dass sich die jeweiligen o.g. Jahresüberlebensraten der transplantierten PAH-Patienten lediglich auf den Zeitraum beginnend mit der HLTx beziehen. Die eigentliche Diagnose „PAH“ wurde jedoch sicherlich bereits zu einem früheren Zeitpunkt gestellt. Somit wurden auch die transplantierten PAH-Patienten vor dem operativen Eingriff bereits in irgendeiner Form konservativ „vorbehandelt“. Das vermeintlich schlechte Ergebnis kann auch womöglich dadurch mitbedingt sein, dass bis dato eine HLTx als ultimo ratio angesehen wird und erst nach völliger Ausschöpfung der konservativen Therapie durchgeführt wird. Die Frage, in wie weit sich das Patienten- bzw. Überlebensergebnis verändern würde, wenn der Zeitpunkt der Transplantation nach vorne verlagert würde, muss Gegenstand anders gelagerter Analysen sein und kann an dieser Stelle nicht mit erörtert werden.

Eine weitere mögliche Ursache für den derzeitigen Rückgang der kombinierten HLTx-Eingriffe ist, neben dem Mangel an Spendebereitschaft der Bevölkerung und der damit schlechten Organverfügbarkeit, zusätzlich die zunehmende Abkehr der sog. „Domino-Transplantation“. Neuere operative Fertigkeiten und Vorgehensweisen im Bereich der Transplantationschirurgie sind hierfür sicherlich verantwortlich^{81 82}. Wurden beispielsweise noch zu Beginn der HLTx-Ära in den 1980er Jahren Patienten mit PAH stets kombiniert Herz-Lunge transplantiert, so ist heutzutage eine bilaterale LTx bzw. DLTx durchaus eine mögliche operative Alternative. Franke und Kollegen untersuchten und analysierten insgesamt 63 HLTx/LTx-Patienten (39 HLTx, 19 DLTx, 5 SLTx) mit zugrunde liegender PAH-Erkrankung hinsichtlich ihrer jeweiligen Überlebensraten. Die 1-, 3- und 5 JÜR der HLTx-Patienten betrug 75%, 66% und 60%, wohingegen die Überlebensraten der DLTx-Patienten ein, drei und fünf Jahr nach der Transplantation stets unter den Überlebensraten bei kombinierter HLTx liegen ($p=0,231$). Auf Grund der geringen Fallzahlen der SLTx-Patienten

konnte Franke et al. keine Vergleiche mit anderen Tx-Gruppen angeben⁸³. 1994 stellten Bando und Kollegen jedoch bereits fest, dass eine SLTx „eine suboptimale Therapieoption für Patienten mit (P)PH“ sein könnte und vermuteten ein besseres Outcome i.S. des Patientenüberleben bei Durchführung einer DLTx⁸⁴. Dandel et al. berichten ebenfalls von einer höheren 3-Jahresüberlebensrate der pädiatrischen HLTx-Patienten im Vergleich zu pädiatrischen DLTx-Patienten; dieses Ergebnis sei jedoch, der Autorenschaft zufolge nicht signifikant³⁸. Laut ISHLT liegen die jeweiligen Jahresüberlebensraten für n=1.308 PAH-Patienten, die einer DLTx zugeführt wurden im 1. Jahr bei 70%, im 3. Posttransplantationsjahr bei 59%, im 5. Jahr nach der DLTx bei ca. 50%; 10 Jahre nach der Transplantation beträgt die entsprechend JÜR 35%⁴⁰. Demgegenüber betragen die 1-, 3-, 5- und 10-JÜR für HLTx-Patienten mit zugrundeliegender PAH-Erkrankung 69%, 56%, 48% und 35%³⁹. Die entsprechenden Überlebensraten aus Großhadern liegen dagegen innerhalb der ersten fünf Posttransplantationsjahre sowohl über den Gesamtüberlebensraten der ISHLT für DLTx-, als auch geringfügig über denen der HLTx-Patienten mit diagnostizierten PAH. Ähnlich wie bereits bei Franke und Kollegen, zeigen auch an Hand der ISHLT-Daten die mit einer HLTx versorgten PAH-Patienten einen gewissen Überlebensvorteil^{39 83 84}. Olland und Kollegen sehen jedoch in der HLTx keinen nennenswerten Vorteil i.S. der Überlebenszeit im Vergleich zu einer DLTx⁸⁵. Die sich anschließende Frage lautet folglich, welche der beiden Therapieoptionen primär anzustreben ist bzw. ob eine DLTx womöglich die HLTx in ihrer operativ-kurativen Therapieart dauerhaft ablösen könne.

Behr zufolge „stellt die Lungen- oder Herz-/Lungen-Transplantation eine vernünftige und erfolgversprechende Behandlungsoption für Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie und persistierender klinischer Einschränkung des Schweregrades NYHA III und IV [...] dar“, eine kombinierte HLTx sei heutzutage jedoch lediglich bei „komplexen, nicht korrigierbaren kardialen Vitien mit Eisenmengersyndrom und bei schwerer pulmonaler Hypertonie in Folge einer Linksherzinsuffizienz“ indiziert; bei allen anderen Formen ist eine SLTx bzw. DLTx eher Mittel der Wahl⁸⁶. Hayes et al. sehen eine kombinierte HLTx ebenfalls nur bei komplexen kongenitalen Herzerkrankungen mit Lungenbeteiligung als indiziert an, wohingegen sie bei einfachen kongenitalen Herzerkrankungen die DLTx als Methode der Wahl nennen⁷⁸. Zu ähnlichen Aussagen kommen sowohl Deuse und Kollegen³⁷, als auch Haverich et al.⁵. Kendall und Kollegen sind der Auffassung, dass „die bilaterale, sequentielle Lungentransplantation eine erfolgversprechende [...] Technik ist, mit der Möglichkeit, die Herz-Lungentransplantation dort zu ersetzen, wo die Herzfunktion noch normal ist“⁸⁷. Eben jene Aussage formulierten Cooper et al. bereits 1989 in ihrer Publikation. Sie waren zum damaligen Zeitpunkt der Meinung, dass eine DLTx, sofern keine signifikante Einschränkung der (Rechts-) Herzfunktion vorliegt, eher angebracht und bevorzugt durchgeführt werden sollte⁸⁸. Auf Grund der Tatsache, dass beiden Transplantationen (DLTx und HLTx) letztlich doch unterschiedliche Indikationen zu Grunde liegen, sind diese beiden operativen Eingriffe jedoch keinesfalls auszutauschende Therapiealternativen. Zusätzlich „berichten einige Autoren von einer geringeren primären Transplantatdysfunktionsrate und gleichzeitig besseren Überlebensraten ohne dem Auftreten eines BOS nach kombinierten HLTx“⁸⁵. Trotz des in den letzten Jahren vermerkten Rückgangs der weltweit durchgeführten kombinierten HLTx-Eingriffe prognostizieren Hayes et al. einen zunehmenden Bedarf und folglich einen erneuten Anstieg der kombinierten Transplantationen von Herz und Lunge. Hayes und

Kollegen sind der Meinung, dass auf Grund der verbesserten medikamentösen Therapieschemata Patienten mit kongenitalen Herzerkrankungen ein längeres Leben haben und folglich im Alter eher eine Behandlungsbedürftige PAH entwickeln. Zusätzlich wird vermutet, dass diese Patientengruppe im Alter weniger sensibel auf etwaige medikamentöse Therapien ansprechen und sich somit eine kombinierte HLTx als ultimo ratio anschließt⁸⁴. Ob und in wie weit sich die Prognose hinsichtlich eines zunehmenden Bedarf an HLTx-Eingriffen erfüllt, bleibt jedoch vorerst abzuwarten.

Oftmals geht eine Transplantation solider Organe zulasten der postoperativen Nierenfunktion; Ausnahme hierbei ist jedoch die Nieren-Tx selbst. Prinzipiell liegt die zunehmende Verschlechterung der Nierentätigkeit, die letztlich in einer Dialyse und/oder Nierentransplantation münden kann, in der Verwendung der bekanntlich nephrotoxischen Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus.

Robinson und Kollegen sind der Auffassung, dass eine sich nach einer Tx entwickelte chronische Niereninsuffizienz eine signifikante Ursache für die Morbidität und Mortalität nach soliden Organtransplantationen ist⁸⁹. Hingorani ist sogar der Meinung, dass die chronische Niereninsuffizienz einer der Hauptursachen für die hohe Morbidität und Mortalität nach Transplantationen ist⁹⁰. Ähnliches berichten auch Ishani und Kollegen bereits in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2002⁹¹, sowie Boyle et al.⁹².

Einer von Goes und Kollegen vorgelegten Studie zufolge, liegt die kumulative Inzidenz einer chronischen Niereninsuffizienz nach Leber-Tx im 5. Posttransplantationsjahr bei ungefähr 18%, gefolgt von ca. 16% nach Lungen-Tx nach 5 Jahren und 11% nach Herz-Tx. Bei Patienten, die einer kombinierten HLTx zugeführt wurden, liegt die Rate der an einer chronischen Niereninsuffizienz erkrankten Tx-Patienten bei ca. 7%⁹³. Das von Ojo et al. angegeben 5-Jahres-Risiko für HLTx-Patienten an einer chronische Niereninsuffizienz zu erkranken, beträgt ebenfalls rund 7%⁹⁴. Erweitert man den Analysezeitraum, wie beispielsweise Jaramillo und Kollegen, so liegt die Rate der chronischen niereninsuffizienten Patienten 20 Jahre nach einer HTx über 80% (mit einer geschätzten GFR von 59 ml/min)⁹⁵.

Deutlich zu erkennen ist auch, dass Single-Organtransplantationen wie eine LTx, oder auch eine HTx eine deutlich höhere Inzidenz für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz zeigen, als die kombinierte Transplantation zweier solider Organe, wie in diesem Falle die kombinierte HLTx. In wie fern jedoch eine 2-Organtransplantation in gewisser Weise Nieren-protective Auswirkungen hat, bleibt nach wie vor Ziel weiterer Forschungen.

In einer bereits 2002 veröffentlichten Studie von Ishani und Kollegen analysierten die Autoren insgesamt 219 Tx-Patienten (33 HLTx, 66 DLTx, 120 SLTx) hinsichtlich ihres jeweiligen Kreatininwertes⁹¹. Der präoperative Serum-Kreatininwert betrug dabei durchschnittlich 0,9mg/dl und stieg einen Monat nach der Tx auf 1,2 mg/dl; die entsprechenden Durchschnittskonzentrationen betrugen bei den darauffolgenden Untersuchungen im 1. und 3. Posttransplantationsjahr laut Ishnai und Kollegen 1,7 mg/dl und 2,0mg/dl. Pattison et al. geben eine im Durchschnitt deutlich geringere präoperativ Serum-

Kreatininkonzentration an, welche binnen der nachfolgenden 6 Monate nach der kombinierten HLTx auf einen Mittelwert von 1,6 mg/dl stieg⁹⁶.

Robinson und Kollegen untersuchten n=124 LTx-Patienten und geben eine Serum-Kreatininkonzentration im 1. Jahr nach der Tx mit ca. 0,5 mg/dl an. Für die Untersuchungszeitpunkte 3, 5 und 10 Jahre nach der Tx stiegen die jeweiligen Kreatinin-Mittelwerte kontinuierlich an und betrugen bereits im 5. postoperativen Jahr über 1,0mg/dl⁸⁹. Lindelöw und Kollegen dagegen analysierten n=151 Tx-Patienten, die lediglich einer HTx zugeführt wurden. Die durchschnittliche Serum-Kreatininkonzentration dieser HTx-Patienten betrug zum präoperativen Zeitpunkt umgerechnet 1,2mg/dl*, im 1. Jahr nach der Herztransplantation 1,5mg/dl*. Im 3. und 5. Jahr nach der HTx lag der entsprechend angegebene Wert bei ca. 1,7 mg/dl*⁹⁷. Im Vergleich dazu liegen die entsprechenden Durchschnittswerte der Serum-Kreatininkonzentration der HLTx-Patienten des Klinikums Großhadern sowohl präoperativ, als auch zu den o.g. Untersuchungszeitpunkten stets darunter.

Laut ISHLT-Angaben aus dem Jahre 2012 betrug der Anteil der HLTx-Patienten mit einem Serum-Kreatininwert über 2,5mg/dl im 1. Jahr nach der Tx ca. 3,0%. Nach fünf Jahren stieg der Wert auf durchschnittlich ca. 10%⁴⁰. Bei orthotroper HTx bzw. LTx liegt der Prozentanteil der Patienten mit Serum-Kreatininwerte über 2,5mg/dl laut ISHLT im 1. Jahr nach der HTx bei ca. 7% bzw. 5%; im 5. postoperativen Jahr beträgt der entsprechende Wert jeweils 16%⁴⁰. Im Vergleich dazu wurden am Klinikum Großhadern deutlich bessere Werte erzielt.

Die glomeruläre Filtrationsrate, als ein weiterer Nierenfunktionsparameter der HLTx-Patienten, lag am Klinikum Großhadern präoperativ durchschnittlich bei 98ml/min/1.73m². Im 1. Jahr nach der HLTx betrug der GFR-Mittelwert 79 ml/min/1.73m². Dieser Wert fiel kontinuierlich im Laufe der Posttransplantationsjahre auf letztlich unter 70ml/min/1.73m². Vergleichbare Studien, wie beispielsweise die von Lindelöw et al. geben für die gleichen Untersuchungszeitpunkte eine durchschnittliche präoperative GFR von 67ml/min/1.73m² an. Auch hier nahmen die entsprechenden GFR-Werte im Laufe des Untersuchungs- und Analysezeitraumes ab. So ergibt sich im 10. Jahr nach der Transplantation eine durchschnittliche GFR von unter 45 ml/min/1.73m²⁹⁷. Robinson und Kollegen belegen eine durchschnittliche GFR im 1. Jahr nach der Tx von 105ml/min/1.73m². Bei den Routineuntersuchungen im 3., 5. und 10. Jahr nach der Transplantation beträgt die GFR im Mittel 78 ml/min/1.73m², 79 ml/min/1.73m² und 70 ml/min/1.73m²; die von Hamour I.M. und Kollegen herausgegebenen Durchschnitts-GFR-Werte liegen postoperativ bei 52 ml/min/1.73m² (1. Jahr), 50 ml/min/1.73m² (5. Jahr) und 46 ml/min/1.73m² (10. Jahr).

Auf Grund der deutlich eingeschränkten Nierentätigkeit wurden am Klinikum Großhadern ca. 33% (n=25) der HLTx-Patienten im Laufe des postoperativen Verlaufes dialysepflichtig bei einer durchschnittlichen Dialysezeit von ca. 36 Tagen. Dagegen lag Mason und Kollegen

* Entsprechende Serum-Kreatininwerte wurden von den Autoren in der Einheit [μmol/L] angegeben und sind durch den Faktor 88,4 dividiert worden.

zufolge die Dialysepflicht bei 37 untersuchten LTx-Patienten nach einem Monat bei 0,6% und stieg in den darauffolgenden Untersuchungszeitpunkten 1, 3 und 5 Jahre nach der LTx auf 4%, 9% und 13%⁹⁸. Ishani et al. wiederum sprechen einen Monat nach der Tx von einer Dialyserate von ca. 5%⁹¹. Die Dialyserate nach 1 bzw. 5 Jahren nach einer HTx werden dagegen von Escresca Ortega et al. mit ca. 5% bzw. ca. 8% angegeben⁹⁹.

Auf Grund dieser o.g. gesundheitlichen Entwicklung der Tx-Patienten, wurden in den letzten Jahren zunehmend mehr Patienten zur Nierentransplantation gelistet und es wird vermutet, dass dieser Trend weiterhin Bestand haben könnte¹⁰⁰. Diese Tendenz ist jedoch wie bereits erwähnt kein spezifisches Problem einer HLTx, sondern vielmehr ein generelles Problem solider Organtransplantationen und bedarf weniger der Diskussion einer veränderten Strategie der Organtransplantationen, sondern vielmehr eine Verbesserung der immunsuppressiven Medikamenten mit geringerer Nephrotoxizität.

Ebenso wie die Niere, so kann auch die Leber auf Grund pathophysiologischer Prozesse in ihrer Funktion präoperativ sowie posttransplantationem erheblich eingeschränkt sein bzw. werden. Somit ist eine „*chronisch-kardiale Lebererkrankung als eine häufige Entität*“ bei Patienten, die für eine HTx gelistet wurden, zu erkennen¹⁰¹. Gründe für eine weiterhin bestehende oder gar neu aufgetretene Erhöhung entsprechender Leberparameter kann u.a. auch die Hepatotoxizität der jeweiligen verwendeten Immunsuppressoren sein. Entsprechend untersuchten Dichtl und Kollegen insgesamt 54 HTx-Patienten hinsichtlich ihrer prä- und postoperativen Leberfunktion¹⁰¹. Lag der präoperative mediane γ -GT-Wert den Autoren zufolge nach bei 109 U/L, so fiel er bis zum 3. Monat nach der orthotopen HTx auf 59 U/L. Insgesamt betrachtet nahm der prozentuale Anteil der Patienten mit pathologischen γ -GT-Werten bis zum Ende des Analysezeitraumes (12 Monate) kontinuierlich ab. Bereits drei Monate nach der Tx geben Dichtl et al. einen prozentualen Anteil von ca. 50% an, nach dem 6. postoperativen Monat zeigten ca. 45% der Patienten eine Erhöhung des γ -GT-Wert und 12 Monate nach der Transplantation des Herzens fiel der Anteil auf unter 40%. Im Gegensatz dazu betrug der durchschnittliche γ -GT-Wert der HLTx-Patienten am Klinikum Großhadern präoperativ 82 U/L und stieg entgegen der von Dichtl und Kollegen aufgezeigten abnehmenden Tendenz auf über 100 U/L. Dies war gleichzeitig auch der höchste γ -GT-Wert im Verlauf des 27jährigen Analysezeitraumes am Klinikum Großhadern. In den sich daran anschließenden Untersuchungszeitpunkten nahmen die Durchschnitts- γ -GT-Werte somit ab und betrugen 3 Monate nach der kombinierten HLTx 57 U/L, 6 Monate nach der HLTx 58 ± 19 U/L und nach 12 Monaten 26 U/L. Die durchschnittlichen γ -GT-Werte stagnierten fortan auf einen physiologisch niedrigen Normalwert.

Die Serum-Bilirubin-Werte lagen bei dem von Dichtl et al. untersuchten Patientenkollektiv präoperativ bei 1,3 mg/dl und fielen bereits bis zum 3. Monat nach der HTx auf 0,9 mg/dl. Die dokumentierten Bilirubin-Werte der HLTx-Patienten des Tx-Zentrums Großhadern wiesen zwar präoperativ im Durchschnitt einen geringfügig höheren Wert auf (1,3 mg/dl vs. 1,5 mg/dl), drei Monate nach der HLTx lag jedoch die Bilirubinkonzentration im Mittel mit 0,8 mg/dl wieder unter dem von Dichtl und Kollegen berichteten Ergebnis. Generell nahm die Serum-Bilirubinkonzentration im Laufe des Analysezeitraumes ab und stagnierte um einem physiologischen Normwert. Die Tendenz der im postoperativen Verlauf abnehmenden

Bilirubinwerte bzw. der Patienten mit pathologisch erhöhten Serum-Bilirubin-Werten werden ebenso von Dichtl et al. beschrieben¹⁰¹. Lag der prozentuale Anteil der Patienten mit pathologischen Bilirubinwerten präoperativ noch bei ca. 50%, so fiel der entsprechende Prozentsatz postoperativ auf 18% im dritten Monat und sechs bzw. 12 Monate nach der orthotopen HTx auf jeweils 17%.

Als weitere Leberfunktionsparameter analysierten Dichtl et al. zusätzlich die GOT bzw. AST, sowie die GPT bzw. ALT. Präoperativ ergab sich anhand der n=54 HTx-Patienten ein GOT-Wert von 29 U/L, im dritten postoperativen Monat ein medianer Wert von 28 U/L. Somit verharrte dieser Leberwert mehr oder weniger auf einem konstanten Level. Der von den Autoren angegebene prozentuale Anteil der Patienten mit pathologisch erhöhten GOT-Werten lag präoperativ bei ca. 20%, drei Monate nach HTx bei 9% und sowohl nach sechs, als auch nach 12 Monaten jeweils bei 5%. Die entsprechenden Untersuchungsergebnisse der HLTx-Patienten des Klinikums Großhadern betreffend, lagen dagegen präoperativ bei 20 U/L sowie im dritten Posttransplantationsmonat bei 15 U/L.

Wie bei allen zuvor genannten Parametern, so ergaben auch die von Dichtl et al.¹⁰¹ angegebenen GPT-Ergebnissen sowohl präoperativ, als auch bei der Routinekontrolluntersuchung im dritten postoperativen Monaten höhere Werte im Vergleich zu den Ergebnissen aus Großhadern (22 U/L vs. 20 U/L bzw. 21 U/L vs. 19 U/L). Dichtl et al. zufolge lag der Anteil der Patienten mit pathologisch erhöhten GPT-Werten sowohl zum präoperativen Zeitpunkt, als auch nach drei, sechs und 12 Monaten jeweils stets unter 10% und zeigte auch hier eine kontinuierliche, wenn auch nur geringfügig abnehmende Tendenz der entsprechenden Werte an.

Gesamt betrachtet erzielten die HLTx-Patienten am Klinikum Großhadern sehr gute Ergebnisse, v.a. auch im Hinblick auf das Langzeitüberleben. Diese Überlebenszeiten entsprechen auch den jeweiligen Langzeitergebnissen der ISHLT. Darüberhinaus zeigten die am Zentrum Großhadern Herz-Lunge-transplantierten Patienten im Alter zwischen 0 und 10 Jahren deutlich bessere durchschnittlichen Langzeitergebnisse, als zahlreiche andere HLTx-Zentren.

Ähnlich wie die Ergebnisse von Januszewski et al.¹⁰² bekräftigen auch die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse den Stellenwert einer HLTx. Auch in Zukunft sollte die kombinierte Transplantation von Herz und Lunge bei entsprechenden Krankheitsbildern am Transplantationszentrum Großhadern als eine mögliche und weiterhin etablierte Therapieoptionen betrachtet werden.

6 Zusammenfassung

Am 2. September 1969 erfolgte die erste kombinierte Herz-Lungen-Transplantation durch den Chirurgen Denton Cooley. Die Ergebnisse dieses operativen Eingriffes waren jedoch zum damaligen Zeitpunkt sehr ernüchternd, da der Patient bereits am sechsten postoperativen Tag verstarb. Erst 1981 mit der Entdeckung von Cyclosporin A und dem damit verbundenen Einsatz neuerer und effektiverer immunsuppressiver Medikamente konnte ein Langzeitüberleben transplantierten Patienten gewährleistet werden. Folglich stieg ab diesem Zeitpunkt auch die Anzahl der durchgeführten kombinierten HLTx. Zwei Jahre später erfolgte die erste kombinierte Herz-Lungentransplantation am Klinikum Großhadern. Innerhalb der letzten 27 Jahre wurden insgesamt 80 Patienten einer kombinierten Transplantation von Herz und Lunge zugeführt.

Die vorliegende Arbeit versteht sich als Grundlagenarbeit, die eine Aufarbeitung aller bis zum Jahre 2010 kombiniert Herz-Lunge transplantierten Patienten zum Ziel hat. Hierbei liegt der Fokus sowohl auf der postoperativen Überlebenszeit, sowie auf den Organfunktionen in der postoperativen Verlaufsbeobachtung.

Die Indikationen, die eine kombinierte HLTx zur Folge hatten, waren hauptsächlich eine primäre pulmonale Hypertonie, welche bei insgesamt 30 Patienten vorlag, ein Ventrikelseptumdefekt und eine Pulmonalatresie. Letztere waren jedoch deutlich seltener vertreten, als die zuvor erwähnte PPH.

Gesamt betrachtet liegt das durchschnittliche Überleben aller 80 (♂= 37; ♀= 43) HLTx-Patienten am Klinikum Großhadern bei ca. 6 ½ Jahren. Vergleichbare Studien zeigten mitunter sehr ähnliche Langzeitüberlebensergebnisse und unterschieden sich somit, trotz teils deutlich größerer Studienpower nur geringfügig. Bei der Analyse der unterschiedlichen Altersgruppen konnte gezeigt werden, dass jüngere Patienten deutlich bessere Ergebnisse i.S. des Langzeitüberlebens erzielen konnten. Für die Altersgruppe der 0-10jährigen errechnete sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von ca. 12½ Jahren, wohingegen alle anderen Altersgruppen signifikant schlechtere Ergebnisse präsentierten. Bemerkenswerter Weise liegt die errechnete durchschnittliche Überlebenszeit dieser jüngsten Patientengruppe des Transplantationszentrums Großhadern im Vergleich zu Studien anderer Arbeitsgruppen teilweise deutlich darüber und zeigten somit ein besseres Langzeitergebnis. Bezüglich der Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht erzielten zwar die männlichen HLTx-Patienten ein besseres bzw. längeres durchschnittliches Überleben, jedoch erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant. Ebenso wie bei dem Überlebensvergleich bzgl. des Geschlechts lag auch bei der Überlebenszeitanalyse bezogen auf die Art der Tx-Indikation i. S. einer angeborenen oder erworbenen Erkrankung kein signifikanter Unterschied vor.

Postoperativ besserte sich innerhalb des ersten Jahres die Lungenfunktion gemessen an der FEV-1 bzw. Best-FEV-1 zunächst, sodass die meisten HLTx-Patienten ein Jahr nach der Transplantation ihren individuellen BEST-FEV-1-Wert erzielten. Ab diesem Zeitpunkt jedoch nahm der entsprechende Prozentwert der BEST-FEV-1 und in Folge dessen auch die Lungenfunktion im Durchschnitt tendenziell wieder ab; reziprok dazu nahm jedoch die

Anzahl der an BOS erkrankten Patienten ab dem sechsten postoperativen Monat wiederum zu und erreichte ihren Gipfel im 11. postoperativen Jahr.

Im Gegensatz zur postoperativen Lungenfunktion, die ihrerseits ab einem bestimmten Zeitpunkt tendenziell in ihrer Leistungsfähigkeit schlechter wurde, blieb die Herzfunktion in der gesamten postoperativen Verlaufsbeobachtung annähernd unverändert. Gemessen an der durchschnittlichen LV-EDD und der BEST-LV-EF lagen sämtliche Untersuchungsergebnisse stets um einen Mittelwert, was wiederum für eine konstant und langfristig gute Pumpfunktion des transplantierten Herzens spricht. Eben jene Ergebnisse spiegeln sich auch in der Zahl der Retransplantationen wieder. Die Tatsache, dass insgesamt sieben Patienten im postoperativen HLTx-Verlauf einer erneuten isolierten Transplantation der Lunge zugeführt werden mussten, korreliert in gewisser Weise mit der abnehmenden durchschnittlichen Lungenfunktion, wohingegen bei gleichbleibenden Herz(funktions)parameter-Ergebnissen, sich kein Patient einer isolierten Herztransplantation unterziehen musste, trotz teilweise vorhandener Klappenvitien.

Hinsichtlich der Funktion der Nieren im postoperativen Verlauf gilt festzuhalten, dass die GFR-Mittelwerte mehr oder weniger kontinuierlich abnahmen, wobei der prozentuale Anteil der Patienten mit GFR-Werten unter 30 mg/dl/1,73m^2 insgesamt nur sehr gering ausfällt. Ähnlich verhält es sich auch mit der durchschnittlichen Kreatininkonzentration im Serum. Gesamtbetrachtend steigt der durchschnittliche Kreatininwert im Verlauf des Analysezeitraumes geringfügig an, der Anteil der Patienten mit Serumkreatininwerten über $2,5 \text{ mg/dl}$ bleibt aber konstant auf einen mehr oder weniger niedrigen Prozentwert. Diese Ergebnisse sprechen für eine relativ gute Nierentätigkeit im postoperativen Verlauf und spiegelt sich auch in einer geringen Rate und zeitlich gesehen auch in einem nur kurzfristigen Einsatz einer Dialyse wieder. Insgesamt mussten 25 HLTx-Patienten postoperative vorübergehend dialysiert werden, wobei einer dieser niereninsuffizienten Patienten eine Peritonealdialyse erhielt. Lediglich ein Patient musste auf Grund der stark eingeschränkten Nierentätigkeit für eine Nierentransplantation gelistet werden.

Bei der Analyse der Leberfunktion im postoperativen Verlauf ist eine kurzfristige Einschränkung der Funktion innerhalb des ersten Jahres nach der kombinierten HLTx zu erkennen. Sowohl die durchschnittlichen γ -GT-Werte und GPT-Werte, als auch die durchschnittliche Bilirubinkonzentration weisen anfänglich noch geringfügig pathologische Mittelwerte auf. Bei allen weiteren routinemäßigen Kontrolluntersuchungen liegen alle leberspezifischen Funktionsparameter wie γ -GT-Werte, GOT- und GPT-Werte, oder auch die Bilirubinkonzentration und der Quick-Wert als Syntheseparameter im Normbereich. All diese Ergebnisse lassen unabhängig von vereinzelten Ausreißern die Aussage zu, dass nach anfänglich postoperativer Einschränkung der Leberfunktion, bei keinem Patienten Anzeichen eines langanhaltenden Leberschadens vorliegen, weder durch die bestehende Grunderkrankung, die konsekutiv ein Leberleiden nach sich hätte ziehen können, noch postoperativ durch iatrogene Einflüsse i. S. der Gabe entsprechender hepatotoxischer, aber dennoch notwendiger Immunsuppressiva.

Trotz einiger Risiken, die ein solch großer medizinischer Eingriff mit sich bringt, stellt die kombinierte Herz-Lungentransplantation heutzutage nach wie vor eine sinnvolle und akzeptierte medizinische Interventionsmöglichkeit dar, auch wenn die Zahl der HLTx-Eingriffe mittlerweile nur noch gering ist. Eine solche Operation kann bei sinnvoller Indikation und adäquatem postoperativem Management zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität beitragen, da ein Großteil der Patienten präoperativ bereits hochdosiert katecholamin- und intensivpflichtig waren. Selbst eine Reintegration in das Berufsleben, sowie die Teilnahme an sportlichen Wettkämpfen, wie beispielsweise die eigens für transplantierte Patienten ins Leben gerufenen „Transplant Olympics“ sind heutzutage noch durchaus möglich¹⁰³. In Einzelfällen wurde sogar auch über positiv verlaufende Schwangerschaften bei kombiniert Herz-Lungentransplantierten Frauen berichtet.

Einzig und allein gilt es, meiner Meinung nach den Zeitpunkt zur Operation womöglich neu zu diskutieren.

7 Abkürzungen

95%- CI = 95%- Konfidenzintervall
ADL = activity of daily life
AI = Aorten(klappen)insuffizienz
ALT = Alanin-Aminotransferase
ARDS = acute respiratory disease syndrom
AST = Aspartat-Aminotransferase
AV-Block = atrioventrikulärer Block
AVSD = atrio-ventrikulärer Septumdefekt
Aza = Azathioprin
BOS = Bronchiolitis obliterans Syndrom
CF = cystische Fibrose/ Mukoviszidose
COPD = chronic obstructive pulmonary disease
CRP = C-reaktives Protein
CyA = Cyclosporin A
DCMP = dilatative Cardiomyopathie
DILV = double inlet left ventricle
DLTx = Doppellungentransplantation
DSO = Deutsche Stiftung Organtransplantation
EBV = Epstein-Bar-Virus
Ev = Evrolimus
FEV-1 = Forced Expiratory Volume in 1 sec/ Einsekundenkapazität
GFR = glomeruläre Filtrationsrate
GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLM = Herz-Lungenmaschine
HLTx = Herz-Lungentransplantation
Hst = Harnstoff
HTx = Herztransplantation
ICB = intracranielle Blutung
ICU = Intensive care unit
ISHLT = International Society for Heart and Lung Transplantation
JÜR = Jahresüberlebensrate
Krea = Kreatinin

Ligg = Ligamenta
LSVC = left superior vena cava
LTx = Lungentransplantation
Lufu = Lungenfunktionstest
LV-EDD = linksventrikuläre enddiastolische Dimension
LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI = Mitral(klappen)insuffizienz
MMF = Mycophenolat mofetil
MOV = Multiorganversagen
Nn = Nervi
NTx = Nierentransplantation
PAH = Pulmonaler arterieller Hochdruck
PEEP = positiv endexpiratory pressure
PPH = primärer pulmsler Hochdruck
SEM = Standard error oft he mean
SHT = Schädel-Hirntrauma
Sir = Sirolimus
SLTx = Single-lung transplantation/ Einzellungentransplantation
Tac = Tacrolimus
TGA = Transposition der großen Gefäße
TI = Trikuspidal(klappen)insuffizienz
Tx = Transplantation
UNOS = United Network for Organ Sharing
VSD = Ventrikelseptumdefekt
 γ -GT = Gamma-Glutamyl-Transferase

8 Literaturverzeichnis

- ¹ „The contribution of Christian Barnard to the history of transplantation medicine“; Schäfer HH.; Dtsch Med Wochenschr. 2011 Dec;136(51-52):2679-83
- ² „Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease“ Cooley DA et al.; Ann Thorac Surg. 1969 Jul;8(1):30-46
- ³ „Heart and lung transplantation: autotransplantation and allotransplantation in primates with extended survival“ Reitz BA et al.; J Thorac Cardiovasc Surg. 1980; 80(3):360-72
- ⁴ „Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease“; Reitz BA et al.; N Engl J Med. 1982 Mar 11;306(10):557-64.
- ⁵ „Herzchirurgie- Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen“, 3. Auflage 2010, Alex Haverich, Gerhard Ziemer; S. 840 ff
- ⁶ „Fortschritte und Perspektiven der Herz-Lungen-Transplantation“; Harringer W. et al.; Z Kardiol 89: Suppl7, VII/85-VII/90(2000)
- ⁷ www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliOrgaHerz20110423.pdf; Absatz 3
- ⁸ „Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie“ Olschewski H. et al.; Clin Res Cardiol 96:301–330 (2007)
- ⁹ www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliOrgaHerz20110423.pdf; Absatz 4
- ¹⁰ www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliOrgaHerz20110423.pdf; II 1e
- ¹¹ „Transplantationsmedizin- Ein Leitfaden für den Praktiker“, de Gruyten Verlag 2006, M.G. Krukemeyer, A.E. Lison (Hrsg.), S.77
- ¹² „Enzyme release resulting from total ischemia and reperfusion in the isolated, perfused guinea pig heart“ Bretschneider HJ et al. J Mol Cell Cardiol. 1975 Nov;7(11):827-40
- ¹³ <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Heart-lung-machine.jpg&filetimestamp=20060523183836>, Hrsg. Jörg Schulze
- ¹⁴ Larsen: Anästhesie, 8.Auflage 2006 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München
- ¹⁵ „The technic of combined heart-lung-transplantation“ Reichart B., Chirurg. 1988 Aug; 59(8): 519-25
- ¹⁶ „Surgical management of heart-lung transplantation.“; Reichart B, Vosloo S, Holl J; Ann Thorac Surg. 1990 Feb;49(2):333-40
- ¹⁷ „Noninvasive ventilation in postoperative care of lung transplant recipients“; Feltracco P., Serra E. et al.; Transplant Proc. 2009;41(4):1339-44

- ¹⁸ „Transplantationsmedizin- Ein Leitfaden für den Praktiker“, de Gruyten Verlag 2006, M.G. Krukemeyer, A.E. Lison (Hrsg.), S. 132
- ¹⁹ „Lungentransplantation und Abstoßung“, Wohlschläger J, Sommerwerck U. et al.; Pathologe 2011;32:104-112
- ²⁰ „Herz- und Lungentransplantation im Kindes- und Jugendalter“, Kozlik-Feldmann et al; Monatsschr Kinderheilkd 2012, 160:368-376
- ²¹ „A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation“, Cooper JD et al.; J Heart Lung Transplant; 1993 Sep-Oct;12(5):713-6.
- ²² „Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria.“; Estenne M et al.; J Heart Lung Transplant. 2002 Mar;21(3):297-310.
- ²³ „Aktueller Stand der Lungentransplantation- Pulmonale und nichtpulmonale Komplikationen“, M. Kamler, N. Pizanis; Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2013
- ²⁴ „Medical complications of lung transplantation“, Kotloff RM, Ahya VN.; Eur Respir J. 2004 Feb;23(2):334-42
- ²⁵ „Lungentransplantation“, T. Fuehner et al.; Internist 2012 · 53:567–574
- ²⁶ „Lung transplantation“, Kotloff RM, Thabut G.; Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jul 15;184(2):159-71
- ²⁷ <http://nierenrechner.de/egfr-rechner/ckd-epi-formel.html>
- ²⁸ „Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients“, Roques F, Nashef SA et. al., Eur J Cardiothorac Surg 1999 Jun;15(6):816-22
- ²⁹ <http://www.euroscore.org/calcold.html>
- ³⁰ „Improved results after Heart-Lung Transplantation: A 17-Year Experience“, Reichart B. et al.; Transplantation 2003 Jan 15;75(1):127-32.
- ³¹ „FK506 effectiveness in reducing acute rejection after heart transplantation: a prospective randomized study.“
Rinaldi M et al.; J Heart Lung Transplant. 1997 Oct;16(10):1001-10.
- ³² „Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation.“; Keenan RJ et al; Ann Thorac Surg. 1995 Sep;60(3):580-4; discussion 584-5.
- ³³ „Optimization of the immunosuppressive protocol after lung transplantation.“;
Reichenspurner H, Reichart B. et al.; Transplantation. 1999 Jul 15;68(1):67-71.

- ³⁴ „Tacrolimus and mycophenolate mofetil as first line immunosuppression after lung transplantation.“; Neurohr C, Huppmann P, Zimmermann G. et al.; Transpl Int. 2009 Jun;22(6):635-43. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00843.x. Epub 2009 Feb 2
- ³⁵ „Outcomes of en bloc heart-lung transplantation: a report of 15 cases“; Yadav S. et al; Heart, Lung and Circulation 2007; 16:S39-S51
- ³⁶ „Mortality after Heart-Lung transplantation experience in a reference center“; Izquierdo M. T. et al.; Transplantation Proceedings; 2007; 39,2360-2361
- ³⁷ „Review of Heart-Lung Transplantation at Stanford“; Deuse et al.; Ann Thorac Surg. 2010; 90:329-37
- ³⁸ „Langzeitergebnisse nach pädiatrischen Lungen- und Herz-Lungentransplantation“; Dandel M. et al.; Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2006; 20:9-13
- ³⁹ „The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation – Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision“; Hertz MI; J Heart Lung Transplant.; 2012 Oct; 31(10): 1045-1095
- ⁴⁰ „Long-term outcomes after 1000 heart transplantations in six different eras of innovation in a single center“; Kofler S et al.; Transpl Int. 2009 Dec;22(12):1140-50
- ⁴¹ „The first 20 years of heart transplantation in Ireland“; Healy DG et al; Irish journal of medical science; Vol. 175; No. 1
- ⁴² „Spanish registry on heart transplantation. 23rd official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2011)“; Allmenar L. et al.; Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012 Nov;65(11):1030-8.
- ⁴³ „Three decades of heart transplantation in Scandinavia: long-term follow-up“; Dellgren G. et al.; Eur J Heart Fail. 2013 Mar;15(3):308-15.
- ⁴⁴ „Current outcome of heart transplantation: a 10-year single centre perspective and review“; Hamour IM et al.; QJM. 2011 Apr;104(4):335-43
- ⁴⁵ „Surgical patient outcomes after the increased use of bilateral lung transplantation“; Chang AC. et al.; J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Feb;133(2):532-40
- ⁴⁶ „The Spanish Lung Transplant Registry: first report of results (2006-2010)“; Coll E. et al.; Arch Bronconeumol. 2013 Feb;49(2):70-8
- ⁴⁷ „Lung transplantation: a decade of experience“; Meyers BF et al.; Ann Surg. 1999 Sep;230(3):362-70;
- ⁴⁸ „Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival“; de Perrot M; J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 May;127(5):1493-501
- ⁴⁹ „Aktueller Stand der Lungentransplantation- Indikationen, Technik, Ergebnisse“; M. Kamler, N. Pizanis; Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2013 · 27:235–242

- ⁵⁰ „Stability of Right and Left Ventricular Ejection Fractions and Volumes After Heart Transplantation“; Streeter R.P. et al.; J Heart Lung Transplant. 2005 Jul;24(7):815-8.
- ⁵¹ „Impact of pulmonary hypertension on early hemodynamics, morbidity and mortality after orthotopic heart transplant. A single center study“; Bedanova H. et al.; Biomed Pap Med Fac 2013 Mar; 157(1):35–40.
- ⁵² „Non-Invasive Evaluation of Orthotopic Heart Transplant Rejection by Echocardiography“; Sun J.P. et al.; J Heart Lung Transplant. 2005 Feb;24(2):160-5.
- ⁵³ „Tricuspid Valve Regurgitation and Endomyocardial Biopsy After Orthotopic Heart Transplantation“; Chen R.J.-C. et al.; Transplant Proc. Vol. 40, Issue 8, Oct 2008;2603-2606
- ⁵⁴ „Mechanism and prevention of tricuspid valve regurgitation after orthotopic heart transplantation“; Knosalla C. et al.; J Heart Lung Transplant 01-2005; 24(2)
- ⁵⁵ „Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors“; Heng D., Sharples LD et al.; J Heart Lung Transplant.; 1998 Dec;17(12):1255-63
- ⁵⁶ „Stanford Experience with obliterative bronchiolitis after lung und heart-lung transplantation“; Reichenspurner H. et al.; Ann Thorac Surg.; 1996 Nov;62(5):1467-72
- ⁵⁷ „Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) following heart-lung transplantation“; Tamm M. et al.; Transpl Int. 1996;9 Suppl 1:S299-302
- ⁵⁸ „Long-term survival after lung transplantation depends on development and severity of bronchiolitis obliterans syndrome“; Burton CM et al.; J Heart Lung Transplant; 2007 Jul;26(7):681-6
- ⁵⁹ „A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation“ ; Cooper JD et. al.; J Heart Lung Transplant. 1993 Sep-Oct;12(5):713-6
- ⁶⁰ „Spirometric obstructive lung function pattern early after lung transplantation“ Suhling H. et al.; Transplantation 2012 Jan; 93(2):230-5
- ⁶¹ „Bronchiolitis obliterans syndrome: pathogenesis and management“; Hachem RR et al.; Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Winter;16(4):350-5.
- ⁶² „Lung transplantation in pulmonary hypertension“; Haverich A.; Z Kardiol. 1994;83 Suppl 6:201-5.
- ⁶³ „Medikamentöse Therapie der pulmonalen Hypertonie“; Olschewski H. et al.; Internist 2005; 46:341-349
- ⁶⁴ „Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm“; Bresser P. et al.; Proc Am Thorac Soc. 2006 Sep;3(7):594-600
- ⁶⁵ „Prostacyclins in Pulmonary Arterial Hypertension: the Need for Earlier Therapy“; Vachiéry J-L.; Adv Ther 2011; 28(4):251-269

- ⁶⁶ „Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow?“, Seferian A., Simonneau G.; *Eur Respir Rev.* 2013 Sep 1;22(129):217-26
- ⁶⁷ „Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease“, Oudiz RJ et al.; *Chest.* 2004 Aug;126(2):420-7.
- ⁶⁸ „One-year experience with intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension“, Benza RL. et al.; *J Heart Lung Transplant.* 2013 Sep;32(9):889-96
- ⁶⁹ „Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial“, Simonneau G. et al.; *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 15;165(6):800-4.
- ⁷⁰ „Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension“, McLaughlin VV. et al.; *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003 Feb; 41(2):293-9
- ⁷¹ „Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy“, McLaughlin VV. Et al.; *Circulation* 2002 Sep; 106(12):1477-82
- ⁷² „Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival“, Sitbon O. et al.; *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug; 40(4):780-8
- ⁷³ „Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study“, Sitbon O. et al.; *Chest* 2003 Jul; 124(1):247-54
- ⁷⁴ „The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation“, Conte JV et al.; *J Heart Lung Transplant.* 1998 Jul;17(7):679-85.
- ⁷⁵ „Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry“, D'Alonzo GE. Et al.; *Ann Intern Med.* 1991 Sep 1;115(5):343-9.
- ⁷⁶ „Pulmonary arterial hypertension- contemporary management strategy“, Jansa P. et al; *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(10):603-8.
- ⁷⁷ „Transplantation as a treatment for end-stage pulmonary hypertension in childhood“, Radley-Smith R, Aurora P.; *Paediatr Respir Rev.* 2006 Jun;7(2):117-22.
- ⁷⁸ „Combined Heart-Lung-Transplantation: A Perspective on the Past and the Future“, Hayes D. Jr. et al.; *Pediatr Cardiol* 2013; 34:207-212
- ⁷⁹ „Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease“, Zuckerman W.A. et al.; *Curr Pediatr Rep* 2013; 1:92-101
- ⁸⁰ „Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension“, Toyoda Y. et al.; *Ann Thorac Surg.* 2008 Oct;86(4):1116-22.

- ⁸¹ „Unique aspects of heart and lung transplantation exhibited in the 'domino-donor' operation“; Baumgartner WA, Reitz BA et al.; JAMA, 1989 Jun 2;261(21):3121-5.
- ⁸² „Domino heart transplantation involving infants“; Astor TL et al.; Am J Transplant. 2007 Nov;7(11):2626-9
- ⁸³ „Heart-Lung Transplantation is the Method of Choice in the Treatment of Patients With End-Stage Pulmonary Hypertension“; Franke U.F.W. et al.; Transplantation Proceedings, 2002;34; 2181-2182
- ⁸⁴ „Impact of pulmonary hypertension on outcome after single-lung transplantation“; Bando K. et al.; Ann Thorac Surg. 1994 Nov; 58(5):1336-42
- ⁸⁵ „Should we perform bilateral-lung or heart-lung transplantation for patients with pulmonary hypertension?“; Olland A. et al.; Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 19 (2013);166-170
- ⁸⁶ „Indikation zur Lungen- oder Herz-/Lungen-Transplantation bei pulmonaler Hypertonie“; Behr J.; Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie; 2002/2:142-147
- ⁸⁷ „Heart-Lung, Single and Double Lung Transplantation“; Kendall S. et al.; ACA Heft 1;1994:13-18
- ⁸⁸ „Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease“; Cooper JD et al.; Am Rev Respir Dis. 1989 Feb;139(2):303-7
- ⁸⁹ „Renal complications following lung and heart-lung transplantation“; Robinson P. D. et al.; Pediatr Nephrol 2013; 28:375-386
- ⁹⁰ „Chronic kidney disease after liver, cardiac, lung, heart-lung and hematopoietic stem cell transplant“; Hingorani S.; Pediatr Nephrol (2008); 23:879-888
- ⁹¹ „Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation“; Ishani A. et al.; Kidney International, Vol. 61 (2002), pp. 2228-2234
- ⁹² „Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation“; Boyle JM et al.; Am J Kidney Dis. 2006 Nov;48(5):787-96.
- ⁹³ „Case 12-2007: A 56-Year-Old Woman with Renal Failure after Heart-Lung Transplantation“; Goes N.B. et al.; N Engl J Med 2007; 356:1657- 65
- ⁹⁴ „Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ“; Ojo AO et al.; N Engl J Med. 2003 Sep 4;349(10):931-40.
- ⁹⁵ „Characteristics of Patients With Survival Longer Than 20 Years Following Heart Transplantation“; Jaramillo N. et al.; Rev Esp Cardiol. 2013 Oct;66(10):797-802
- ⁹⁶ „The incidence of renal failure in one hundred consecutive heart-lung transplant recipients“; Pattison JM et. al.; Am J Kidney Dis. 1995 Oct;26(4):643-8.

⁹⁷ „Predictors and Evolution of Renal Function during 9 Years Following Heart Transplantation“; Lindelöw B. et al.; J Am Soc Nephrol 11:951-957, 2000

⁹⁸ „Dialysis after lung transplantation: prevalence, risk factors and outcome“; Mason DP et al.; J Heart Lung Transplant. 2007 Nov;26(11):1155-62.

⁹⁹ „Kidney Failure After Heart Transplantation“; Escosca Ortega A.M. et al.; Transplantation Proceedings, 42, 3193–3195 (2010)

¹⁰⁰ „An Emerging Population: Kidney Transplant Candidates Who Are Placed on the Waiting List after Liver, Heart, and Lung Transplantation“; Titte R. Srinivas; Clin J Am Soc Nephrol; v.5(10); Oct 2010

¹⁰¹ „Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation“; Dichtl W. et al.; Transpl Int. 2005 Jun;18(6):697-702.

¹⁰² „Heart-lung transplantation in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect“; Januszewska K. et al.; J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138:738-43

¹⁰³ <http://www.hltx.de/jml/index.php/aktuelles/58-wtg2013>

9 Eidesstattliche Versicherung

GRAETZ, Daniel Maximilian Rudolf Franz

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„27 Jahre kombinierte Herz-Lungentransplantation am Klinikum Großhadern – eine retrospektive Datenanalyse“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand